

Q17



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00-16936

1. EXPEDIENTE No.

1. TITULO

COMPUESTOS UTILES COMO ANTIINFLAMATORIOS

Cambio de Título: "Derivados Amino Heteroamino
y Heterociclos de Urea como Agentes Antiinflama-
torios" (folio 672)

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/57

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

Ridgefield, Estado de Connecticut, Estados Unidos de América.

74. APODERADO

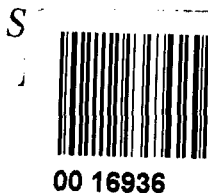
EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

08 - 03 - 2000

207094



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Estados Unidos de América

Departamento o Estado

Connecticut 06877

Dirección

900 Ridgebury Road,

Ciudad

Ridgefield.

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.

Ciudad

Bogotá, Colombia

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

- | | |
|---------------------------|---------------------------|
| 1- Rajashekhar BETAGERI, | 2- Steffen BREITTFELDER |
| 3- Pier Francesco CIRILLO | 4- Thomas GILMORE |
| 5- Eugene Richard HICKEY | 6- Thomas Jr. KIRrane |
| 7- Monica Helen MORIAK | 8- Neil MOSS |
| 9- Usha PATEL | 10- John Robert PROUDFOOT |
| 11- John Robinson REGAN | 12- Rajiv SHARMA |
| 13- Sanxing SUN | 14- Alan David SWINAMER |
| 15- Hidenori TAKAHASHI | |

Identificación

Dirección

Ciudad

- 2- 62 Redwood Drive, Bethel, Connecticut 06801, Estados Unidos
3- 18 Park Avenue # 1305, Danbury, CT. 06810, Estados Unidos
4- 160 Washington Road, Woodbury, CT. 06798, Estados Unidos
5- 5 Woodbury Road, Middlebury, CT. 06762, Estados Unidos
6- 61 Davis St., Dan. Danbury CT. 06811, Estados Unidos
7- 20 Boulevard Drive, West, CT. 06810, Estados Unidos
8- 199 Barlow Mountain Road, West, CT. 06810, Estados Unidos
9- 199 Barlow Mountain Road, West, CT. 06877, Estados Unidos

(Continuación Hoja Anexa)...

DATOS DE

ENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

COMPUESTOS UTILES COMO ANTIINFLAM

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐

(33) País

US.

US.

Convención de París

Fecha

12 de Marzo de 1999

16 de Noviembre de 1999

No. Solicitud

60/124.148

60/165.867

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo. 7612-801-015-4
RCB.mrm-ld-128

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/17

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta presente invención describe nuevos compuestos aromáticos que son útiles en composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o estados patológicos que implican inflamación tales como enfermedades inflamatorias crónicas. También se describen procedimientos para preparar tales compuestos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC ☒

Recibo de la tasa respectiva *por vlr de \$608.00* ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud: ☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple ☐

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos, planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propiedad según formato ☒

Tarjeta de publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms ☒

Otros Documentos ☐

☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

Continuación Inventores:

- 9- 20 Dairy Farm Drive, Brookfield, Connecticut 06804, Estados Unidos
- 10- 40 Currituck Road, Newtown, Connecticut 06470, Estados Unidos
- 11- 287 Rockingstone Avenue, Larchmont NY. 10538, Estados Unidos.
- 12- 37 Midrocks Road, Ridgefield, Connecticut 06877, Estados Unidos
- 13- 38-21 Padanaram Avenue, Danbury, Connecticut 06811, Estados Unidos
- 14- 190 Lakeview Crescent, Windsor, Nova Scotia B0N 2T0, Canadá
- 15- 68 Ehmer Drive, LaGrangeville, NY 12540, Estados Unidos

- 2 -

de citoquinas proinflamatorias tal como TNF (al que se alude también en su forma secretada exenta de células como TNF α) e IL-1 β . Actualmente, se encuentran en ensayos clínicos un cierto número de terapias anti-citoquina. La eficacia ha sido
5 demostrada con un anticuerpo monoclonal dirigido contra TNF α en un cierto número de enfermedades autoinmunes (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Filadelfia, PA, 24-5 de abril, 1997). Estas incluyen el tratamiento de artritis
10 reumatoide, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (Rankin, E.C.C., et al., 1997, British J. Rheum. 35:334-342 y Stack, W.A., et al., 1997, Lancet 349: 521-524). Se piensa que el anticuerpo monoclonal actúa uniéndose tanto a TNF α soluble como a TNF unido a la membrana.

15 Se ha tratado por ingeniería un receptor de TNF α soluble que interactúa con TNF α . El método es similar al descrito anteriormente para los anticuerpos monoclonales dirigidos contra TNF α ; ambos agentes se unen a TNF α soluble, reduciendo así su concentración. Una versión de esta construcción,
20 denominada Enbrel (Immunex, Seattle, WA) demostró recientemente una eficacia en un ensayo clínico de fase III para el tratamiento de la artritis reumatoide (Brower et al., 1997, Nature Biotechnology 15:1240). Otra versión del receptor de TNF α , Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ) ha
25 demostrado eficacia en diversos modelos con animales de inflamación alérgica de los pulmones y lesión aguda de los pulmones. Ro 45-2081 es una molécula quimérica recombinante construida a partir del receptor de TNF humano soluble de 55 kDa fusionado a la región de bisagra del gen IgG1 de cadena
30 pesada y expresado en células eucarióticas (Renzetti, et al., 1997, Inflamm. Res. 46:S143).

IL-1 ha sido implicada como una molécula de efector inmunológica en un gran número de procesos patológicos. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) ha sido examinado
35 en ensayos clínicos con seres humanos. La eficacia se ha demostrado para el tratamiento de la artritis reumatoide

(Antril, Amgen). En un ensayo clínico con seres humanos fase III, IL-1ra redujo la tasa de mortalidad en pacientes con el síndrome del choque séptico (Dinarello, 1995, Nutrition 11, 492). La osteoartritis es una lenta enfermedad progresiva
5 caracterizada por la destrucción del cartílago de las articulaciones. IL-1 se detecta en el fluido sinovial y en la matriz del cartílago de articulaciones osteoartíticas. Se ha demostrado que antagonistas de IL-1 disminuyen la degradación de los componentes de la matriz del cartílago en una diversi-
10 dad de modelos experimentales de artritis (Chevalier, 1997, Biomed Pharmacother. 51, 58). El óxido nítrico (NO) es un mediador de la homeostasis cardiovascular, neurotransmisión y función inmune; recientemente, se ha demostrado que tiene importantes efectos en la modulación de la remodelación de
15 los huesos. Citoquinas tales como IL-1 y TNF son potentes estimuladores de la producción de NO. NO es una importante molécula reguladora en los huesos con efecto sobre las células del linaje de osteoblastos y osteoclastos (Evans, et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). La promoción de la
20 destrucción de células beta, que conduce a diabetes mellitus dependiente de insulina, muestra una dependencia de IL-1. Algo de esta lesión se puede mediar a través de otros efectores tales como prostaglandinas y tromboxanos. IL-1 puede efectuar este proceso controlando el nivel tanto de
25 ciclooxigenasa II como de la expresión de óxido nítrico sintetasa inducible (McDaniel et al., 1996, Proc Soc Exp Biol Med. 211, 24).

Se espera que inhibidores de la producción de citoquinas bloqueen la expresión de ciclooxigenasa inducible (COX-2). Se
30 ha demostrado que la expresión de COX-2 es incrementada por citoquinas y, se piensa que es la isoforma de la ciclooxigenasa responsable de la inflamación (M.K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 1992, 89, 4888). Por consiguiente, sería de esperar que inhibidores de citoquinas tales
35 como IL-1 exhibieran una eficacia contra los trastornos actualmente tratados con inhibidores de COX tales como NSAIDs

familiares. Estos trastornos incluyen el dolor agudo y crónico, así como síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular.

La elevación de varias citoquinas ha sido demostrada durante la enfermedad inflamatoria del intestino (EII) activa. Un desequilibrio de la mucosa de IL-1 e IL-1ra intestinales está presente en pacientes con EII. La producción insuficiente de IL-1ra endógeno puede contribuir a la patogénesis de EII (Cominelli, et al., 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10, 49). La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de depósitos de proteínas beta-amiloides, marañas neurofibrilares y disfunción colinérgica a lo largo de la región del hipocampo. El daño estructural y metabólico encontrado en la enfermedad de Alzheimer es posiblemente debido a una elevación sostenida de IL-1 (Holden, et al., 1995, Med Hypotheses, 45, 559). Se ha identificado un papel para IL-1 en la patogénesis del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). IL-1ra mostró una clara relación con sucesos inflamatorios agudos, así como con las diferentes fases de la enfermedad en la patofisiología de la infección por VIH (Kreuzer, et al., 1997, Clin Exp Immunol. 109, 54). IL-1 y TNF están ambos implicados en la enfermedad periodontal. El proceso destructivo asociado con la enfermedad periodontal puede ser debido a una desregulación tanto de IL-1 como de TNF (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266).

Citoquinas proinflamatorias tales como $\text{TNF}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$ son también importantes mediadores del choque séptico y de la disfunción cardiopulmonar asociada, del síndrome del dolor respiratorio agudo (SDRA) y del fallo múltiple de los órganos. $\text{TNF}\alpha$ también ha estado implicado en la caquexia y en la degradación de los músculos, asociada con la infección por VIH (Lahdiverta et al., 1988, Amer J. Med., 85, 289). La obesidad está asociada con una incidencia incrementada de la infección, diabetes y enfermedad cardiovascular. Se han señalado anormalidades en la expresión de $\text{TNF}\alpha$ para cada uno de los estados anteriores (Loffreda, et al., 1998, FASEB J.

12, 57). Se ha propuesto que niveles elevados de $\text{TNF}\alpha$ están implicados en otros trastornos relacionados con la alimentación tales como anorexia y bulimia nerviosa. Se trazan paralelas patofisiológicas entre la anorexia nerviosa y la caquexia cancerígena (Holden, et al., 1996, *Med Hypotheses* 47, 423). Se demostró que un inhibidor de la producción de $\text{TNF}\alpha$, HU-211, mejoraba el resultado de la lesión del cerebro cerrado en un modelo experimental (Shohami, et al., 1997, *J Neuroimmunol.* 72, 169). Se sabe que la aterosclerosis tiene un componente inflamatorio, y se ha sugerido que citoquinas tales como IL-1 y $\text{TNF}\alpha$ fomentan la enfermedad. En un modelo con animales se demostró que un antagonista del receptor de IL-1 inhibía la formación de estrías grasas (Elhage et al., 1998, *Circulation*, 97, 242).

15 La expresión anormal de la óxido nítrico sintetasa inducible (ONSi) ha sido asociada con la hipertensión en la rata espontáneamente hipertensa (Chou et al., 1998, *Hypertension*, 31, 643). IL-1 juega un papel en la expresión de ONSi y, por lo tanto, puede jugar en papel en la patogénesis de la hipertensión (Singh et al., 1996, *Amer. J. Hypertension*, 9, 867).

Se ha demostrado también que IL-1 induce la uveitis en ratas que podría ser inhibida con bloqueadores de IL-1 (Xuan et al., 1998, *J. Ocular Pharmacol. and Ther.*, 14, 31). Se ha demostrado que citoquinas, incluidas IL-1, TNF y GM-CSF, estimulan la proliferación de blastos de leucemia mielógena aguda (Bruserud, 1996, *Leukemia Res.* 20, 65). Se demostró que IL-1 era esencial para el desarrollo tanto de dermatitis por contacto irritante como alérgica. La sensibilización epicutánea se puede evitar mediante la administración de un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 antes de la aplicación epicutánea de un alérgeno (Muller, et al., 1996, *Am J Contact Dermat.* 7, 177). Datos obtenidos de ratones atacados por IL-1 indican la implicación crítica en la fiebre de esta citoquina (Kluger et al., 1998, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 25, 141). Una diversidad de citoquinas, incluidas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, inician

la reacción de fase aguda que es estereotipada en fiebre, indisposición, mialgia, dolor de cabeza, hipermetabolismo celular y respuestas endocrinas y enzimáticas múltiples (Beisel, 1995, Am J Clin Nutr. 62, 813). La producción de estas citoquinas inflamatorias es rápidamente seguida de trauma o de la invasión patógena del organismo.

Otras citoquinas proinflamatorias han sido correlacionadas con una diversidad de estados patológicos. IL-8 se correlaciona con la afluencia de neutrófilos en sitios de la inflamación o lesión. El bloqueo de los anticuerpos con IL-8 ha demostrado jugar un papel para IL-8 en la lesión de tejidos asociada con neutrófilos en la inflamación aguda (Harada et al., 1996, Molecular Medicine Today 2, 482). Por lo tanto, un inhibidor de la producción de IL-8 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades mediadas predominantemente por neutrófilos tales como apoplejía e infarto de miocardio, solos o después de una terapia trombolítica, lesión térmica, síndrome del dolor respiratorio en adultos (SDRA), lesión múltiple de los órganos secundaria al trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis, leucoferisis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrotizante.

Rinovirus activa la producción de diversas citoquinas proinflamatorias, predominantemente IL-8, que da como resultado enfermedades sintomáticas tales como rinitis aguda (Winther et al., 1998, Am J Rhinol. 12, 17).

Otras enfermedades que son afectadas por IL-8 incluyen isquemia y reperfusión del miocardio, enfermedad inflamatoria del intestino y muchas otras.

La citoquina proinflamatoria IL-6 ha sido implicada con la respuesta en fase aguda. IL-6 es un factor de crecimiento en un cierto número de enfermedades oncológicas que incluyen mieloma múltiple y discrasias de células del plasma relacionadas (Treon, et al., 1998, Current Opinion in Hematology 5:

42). Se ha demostrado también que es un importante mediador de la inflamación dentro del sistema nervioso central. Niveles elevados de IL-6 se encuentran en varios trastornos neurológicos, incluidos complejo SIDA-demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, lupus eritomatoso sistémico, trauma del SNC y meningitis vírica y bacteriana (Gruol, et al., 1997, *Molecular Neurobiology* 15:307). IL-6 juega también un importante papel en la osteoporosis. En modelos murínicos se ha demostrado que efectúa una resorción de los huesos e induce una actividad de los osteoclastos (Ershler et al., 1997, *Development and Comparative Immunol.* 21: 487). Existen acusadas diferencias entre citoquinas tales como niveles de IL-6, in vivo entre osteoclastos de hueso normal y huesos de pacientes con la enfermedad de Paget (Mills, et al., 1997, *Calcif Tissue Int.* 61, 16). Se ha demostrado que un cierto número de citoquinas está implicado en la caquexia cancerígena. La gravedad de los parámetros clave de la caquexia se puede reducir mediante el tratamiento con anticuerpos anti-IL-6 o con antagonistas del receptor de IL-6 (Strassmann, et al., 1995, *Cytokines Mol Ther.* 1, 107). Varias enfermedades infecciosas tal como influenza, indican a IL-6 e IFN alfa como factores clave tanto en la formación del síntoma como en la defensa del hospedante (Hayden, et al., 1998, *J Clin Invest.* 101, 643). La sobreexpresión de IL-6 ha sido implicada en la patología de un cierto número de enfermedades incluidas mieloma múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Castleman, psoriasis y osteoporosis post-menopáusica (Simpson, et al., 1997, *Protein Sci.* 6, 929). Compuestos que interferían en la producción de citoquinas, incluidas IL-6 y TNF, eran eficaces en el bloqueo de una anafilaxis cutánea pasiva en ratones (Scholz et al., 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).

GM-CSF es otra citoquina proinflamatoria con relevancia a un cierto número de enfermedades terapéuticas. Influye no sólo en la proliferación y diferenciación de células germinales, sino también regula varias otras células implicadas en

la inflamación aguda y crónica. Se ha intentado el tratamiento con GM-CSF en un cierto número de estados patológicos incluida la curación de heridas por quemaduras, la resolución de injertos de piel, así como mucositis citostática e
5 inducida por radioterapia (Masucci, 1996, Medical Oncology 13: 149). Parece que GM-CSF juega también un papel en la replicación de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en células de líneas de macrófagos con relevancia a la terapia del SIDA (Crowe et al., 1997, Journal of Leukocyte Biology
10 62, 41). El asma bronquial se caracteriza por un proceso inflamatorio en los pulmones. Las citoquinas implicadas incluyen, entre otras, GM-CSF (Lee, 1998, J R Coll Physicians Lond 32, 56).

El interferon γ (IFN γ) ha sido implicado en un cierto
15 número de enfermedades. Ha sido asociado con una deposición incrementada de colágeno que es una característica histopatológica central de la enfermedad de injerto frente a hospedante (Parkman, 1998, Curr Opin Hematol. 5, 22). Después de un trasplante de riñón, se le diagnosticó a un paciente
20 leucemia mielógena aguda. El análisis retrorrespectivo de citoquinas de la sangre periférica reveló niveles elevados de GM-CSF e IFN γ . Estos niveles elevados coincidían con un aumento en el recuento de leucocitos en la sangre periférica (Burke, et al., 1995, Leuk Lymphoma. 19, 173). El desarrollo
25 de diabetes dependiente de insulina (tipo 1) se puede correlacionar con la acumulación en células de los islotes pancreáticas de células T productoras de IFN γ (Ablumunits, et al., 1998, J Autoimmun. 11, 73). IFN γ junto con TNF, IL-2 e IL-6 condujeron a la activación de la mayoría de células T
30 periféricas antes del desarrollo de lesiones en el sistema nervioso central para enfermedades tales como esclerosis múltiple (EM) y complejo de SIDA-demencia (Martino et al., 1998, Ann Neurol. 43, 340). Lesiones ateroscleróticas dan como resultado una enfermedad arterial que puede conducir al
35 infarto de corazón y del cerebro. Muchas células inmunes activadas están presentes en estas lesiones, principalmente

células T y macrófagos. Estas células producen grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias tales como TNF, IL-1 e IFN γ . Se piensa que estas citoquinas están implicadas en fomentar la apoptosis o la muerte programada de células de las células musculares lisas vasculares que las rodean que dan como resultado lesiones ateroscleróticas (Geng, 1997, Heart Vessels Suppl 12, 76). Sujetos alérgicos producen ARNm específico para IFN γ después del enfrentamiento con veneno de avispa (Bonay, et al., 1997, Clin, Exp Immunol. 109, 342).

10 La expresión de un cierto número de citoquinas, incluida IFN γ ha demostrado que aumenta después de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, indicando así un papel de la IFN γ en dermatitis atópica (Szepietowski, et al., 1997, Br J Dermatol. 137, 195). Se efectuaron estudios

15 histopatológicos e inmunohistológicos en casos de malaria cerebral fatal. Se observó evidencia de IFN γ entre otras citoquinas, lo que indica un papel en esta enfermedad (Udomsangpetch et al., 1997, Am J Trop Med Hyg. 57, 501). Se ha establecido la importancia de especies de radicales libres

20 en la patogénesis de diversas enfermedades infecciosas. La vía de síntesis del óxido nítrico es activada en respuesta a la infección con determinados virus a través de la inducción de citoquinas proinflamatorias tales como IFN γ (Akaike, et al., 1998, Proc Soc Exp Biol Med. 217, 64). Pacientes,

25 crónicamente infectados con el virus de la hepatitis B (VHB) pueden desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular. La expresión y replicación del gen vírico en ratones transgénicos con VHB puede ser suprimida por un mecanismo post-transcripcional mediado por IFN γ , TNF e IL-2 (Chisari, et

30 al., 1995, Springer Semin Immunopathol. 17, 261). IFN γ puede inhibir selectivamente la resorción de los huesos inducida por citoquinas. Parece que ésto lo hace a través de la intermediación de óxido nítrico (NO) que es una importante molécula reguladora para la remodelación de los huesos. El NO

35 puede estar implicado como un mediador de enfermedad ósea para enfermedades tales como: la artritis reumatoide, osteo-

lisis asociada con tumores y osteoporosis postmenopáusica (Evans, et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). Estudios con ratones deficientes en genes han demostrado que la producción de IFN γ dependiente de IL-12 es crítica en el control del crecimiento parasitario temprano. A pesar de que este proceso es independiente del óxido nítrico, el control de la infección crónica parece ser dependiente de NO (Alexander et al., 1997, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352, 1355). NO es un importante vasodilatador, y existe una evidencia convincente de su papel en el choque cardiovascular (Kilbourn, et al., 1997, Dis Mon. 43, 277). IFN γ se requiere para la progresión de la inflamación intestinal crónica en enfermedades tales como la enfermedad de Crohn y la enfermedad inflamatoria del intestino (EII), presumiblemente a través de la intermediación de linfocitos CD4+, probablemente del fenotipo TH1 (Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Suppl 2, 43). Un nivel elevado de IgE del suero está asociado con diversas enfermedades atópicas tales como asma bronquial y dermatitis atópica. El nivel de IFN γ estaba negativamente correlacionado con la IgE del suero, sugiriendo un papel de IFN γ en pacientes atópicos (Teramoto et al., 1998, Clin Exp Allergy 28, 74).

Compuestos que modulan la liberación de una o más de las citoquinas inflamatorias antes mencionadas pueden ser útiles para tratar enfermedades asociadas con la liberación de estas citoquinas. Por ejemplo, el documento WO 98/52558 describe compuestos de heteroarilurea que están indicados como útiles para tratar enfermedades mediadas por citoquinas. El documento WO 99/23091 describe otra clase de compuestos de urea que son útiles como agentes antiinflamatorios.

La patente de EE.UU. n° 5.162.360 describe compuestos de urea N-arilo sustituido-N'-heterocíclico sustituido que se describen como útiles para tratar hipercolesterolemia y aterosclerosis.

El trabajo citado antes apoya el principio de que la inhibición de la producción de citoquinas era beneficiosa en

- 11 -

el tratamiento de diversos estados patológicos. Algunos productos terapéuticos proteínicos están en un desarrollo final o han sido aprobados para uso en enfermedades particulares. Los productos terapéuticos proteínicos son costosos de producir y tienen problemas de biodisponibilidad y estabilidad. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos inhibidores, de moléculas pequeñas, de la producción de citoquinas con perfiles de eficacia, farmacocinéticos y de seguridad optimizados.

10

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

A la vista del trabajo antes citado, existe una clara necesidad de compuestos que inhiban la producción de citoquinas con el fin de tratar diversos estados patológicos.

Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar nuevos compuestos que inhiban la liberación de citoquinas inflamatorias tales como interleuquina-1 y factor de la necrosis de tumores.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar métodos para tratar enfermedades y estados patológicos que impliquen una inflamación tal como la enfermedad inflamatoria crónica, utilizando los nuevos compuestos de la invención.

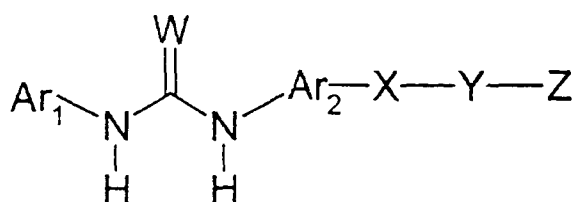
Es todavía un objeto adicional de la invención proporcionar procedimientos para la preparación de los nuevos compuestos antes mencionados.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto genérico de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I):

35

- 12 -



(I)

en donde:

Ar_1 se selecciona del grupo que consiste en:

pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno;

en donde Ar_1 puede estar sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar_2 es:

fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno

opcionalmente sustituido con cero a tres grupos R_2 ;

X es:

a) un cicloalquilo o cicloalqueno C_{5-8} opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 cadenas de alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -amino;

b) fenilo, furano, tiofeno, pirrol, imidazolilo, piridina, pirimidina, piridinona, dihidropiridinona, maleimida, dihidromaleimida, piperidina, piperazina o pirazina, estando cada uno opcionalmente sustituido, independien-

temente, con 0-3 alquilos C_{1-4} ramificados o no ramificados, alcoxis C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} -S(O)_m o halógenos;

5 Y es:

un enlace o una cadena de carbonos saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más grupos metileno están opcio-
10 nalmente reemplazados por O, NH, S(O), S(O)₂ o S, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C_{1-4} ramificados o no ramificados que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

15

Z es:

- a) fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, furano, tiofeno, pirano, que están opcionalmente
20 sustituidos con 1-3 grupos que consisten en halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxi, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, alquil C_{1-6} -S(O)_m, COOH y fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alquilo C_{1-6}
25 y alcoxi C_{1-6} ;
- b) tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-sulfóxido, piperidina, piperidinona, piperazina, tetrahidropirimidona, ciclohexanona,
30 ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentametileno-sulfóxido, pentametileno-sulfona, sulfuro de tetrametileno, tetrametileno-sulfóxido, tetrametileno-sulfona, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos que consisten en nitrilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxi, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-3} ,
35 fenilamino-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ;

- c) alcoxi C_{1-6} , amina secundaria o terciaria, en donde el nitrógeno del amino está unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -alquilo, piridinil-alquilo C_{1-3} , imidazolil-alquilo C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-3} , fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} -S(O)_m y fenil-S(O)_m, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

R_1 es:

- 15 (a) alquilo C_{3-10} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; estando cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, y estando sustituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en
- 20 halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-4} , cicloalquenilo C_{5-8} , hidroxil, nitrilo, alquiloxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y dialquil(C_{1-3})aminocarbonilo;
- 25 (b) cicloalquilo C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con
- 30 uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos
- 35

metileno del anillo están reemplazados por grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ y NH;

- 5 (c) alquenilo C_{3-10} ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-5} ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo o heterocíclicos, seleccionándose independientemente cada uno de tales grupos heterocíclicos del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, 10 pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos sustituidos con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} 15 ramificado o no ramificado que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, hidroxilo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y mono- o di- 20 -alquil(C_{1-3})aminocarbonilo;
- (d) un cicloalquenilo C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo 25 y bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
- (e) nitrilo; o
- (f) alcoxi C_{1-6} -carbonilo ramificado o no ramificado, alquil 30 C_{1-6} -aminocarbonilo ramificado o no ramificado, alquil C_{1-6} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} ramificado o no ramificado;

R_2 es:

35

un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente

parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroílo, alcoxi C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo o fenilsulfonilo;

5 R_3 es:

- a) un grupo fenilo, naftilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, 10 pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, 15 quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo, en donde el grupo fenilo, naftilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramifi- 20 cado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, nitrilo, alquilo C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heterociclo, en donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- 30 o di-alquil (C_{1-3}) amino, fenilamino, naftilamino, heterociclicilamino, en donde el resto heterociclicilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-alquil (C_{1-3}) aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , 35 mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-alquil (C_{1-3}) amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo C_{1-5} , R_5 -alcoxi C_{1-5} ,

- R_6 -C(O)-alquilo C_{1-5} y R_7 -alquil $C_{1-5}(R_8)N$, carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-3})amino;
- b) un arilo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronafti-
 5 lo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzoci-
 cloheptenilo o un heterociclilo condensado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohe-
 xanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimi-
 10 dina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclo-
 pentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentano-
 quinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinoli-
 na, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohe-
 xanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimi-
 15 dazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol,
 ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentano-
 tiofeno y ciclohexanotiofeno; en donde el anillo de
 arilo condensado o el anillo de heterociclilo condensado
 20 está sustituido con 0 a 3 grupos independientemente
 seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo
 y heterociclilo, seleccionado del grupo que consiste en
 piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo,
 pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo,
 isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no
 25 ramificado que está opcionalmente total o parcialmente
 halogenado, halógeno, nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está
 opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi,
 naftiloxi, heterocicliloxi, en donde el resto heteroci-
 clilo se selecciona del grupo descrito antes aquí en
 este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3})
 30 amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en
 donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo
 descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un
 mono- o di-alquil (C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}-OC(O)$,
 alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquil C_{1-4} ramificado o no ramificado,
 35 un amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3})aminoalqui-
 lo C_{1-5} , R_9 -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alcoxi C_{1-5} , $R_{11}-C(O)$ -alquilo

C_{1-5} y R_{12} -alquil $C_{1-5}(R_{13})N$;

- c) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
- d) cicloalqueno C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalqueno de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
- e) acetilo, aroilo, alcoxycarbonilalquilo o fenilsulfonilo;
- f) alquilo C_{1-5} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- o R_1 y R_2 , considerados juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de fenilo o piridinilo condensado;
- cada uno de R_3 y R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- hidrógeno y alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- cada uno de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;
- m es 0, 1 ó 2;
- W es O o S y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención, existen compuestos de la fórmula (I) según se proporcionan anteriormente, y en donde:

Ar_2 es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo y

W es O.

En otra realización de la invención, están los compues-

tos de la fórmula (I) tal como se proporcionan inmediatamente antes, y en donde:

Ar₁ se selecciona de tiofeno y pirazol;

X es cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquenilo C₅₋₇, opcionalmente
5 sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 alquilos C₁₋₄ ramificados o no ramificados, alcoxis C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-aminos; o X es fenilo, piridina, tetrahidropiridina, pirimidina, furano o tiofeno, estando cada uno opcionalmente sustituido de forma independiente con 0-3 alquilos C₁₋₄ ramificados o no ramifica-
10 dos, alcoxis C₁₋₄, hidroxis, nitrilos, mono- o di-(alquil C₁₋₃)aminos, alquil C₁₋₆-S(O)_m o halógenos;

R₁ es alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, ciclopropilo o ciclohexilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos
15 alquilo C₁₋₃;

R₂ es alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, fenilo, pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito aquí anteriormente en el aspecto genérico más amplio, alcoxycarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentilo opcionalmente sustituido tal
20 como se describe aquí anteriormente en el aspecto genérico más amplio.

Todavía en otra realización de la invención, están los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan
25 inmediatamente antes, y en donde:

Ar₁ es pirazol;

X es ciclopentenilo, ciclohexenilo, o cicloheptenilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo ó 0-3 alquilos C₁₋₄ ramificados o no ramificados, alcoxis C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-aminos; o X es fenilo, piridina, furano o tiofeno, estando cada
30 uno opcionalmente sustituido de forma independiente con 0-3 alquilos C₁₋₄ ramificados o no ramificados, alcoxis C₁₋₄, hidroxis, nitrilos, mono- o di-(alquil C₁₋₃)aminos, alquil C₁₋₆-S(O)_m o halógenos.

35 Todavía en otra realización de la invención, están los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan

- 20 -

inmediatamente antes, en donde:

Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ o un enlace;

y

Z es

5

fenilo, imidazol, furano, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-sulfóxido, piperidina, piridina, amina secundaria o terciaria, en donde el nitrógeno del amino está unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-5} -alquilo, fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil $\text{C}_{1-6}\text{S}(\text{O})_m$ y fenil- $\text{S}(\text{O})_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos.

Todavía en una realización adicional de la invención están los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan inmediatamente antes, y en donde:

20 Ar_1 es 5-terc-butil-pirazol-3-ilo; en donde el anillo de pirazol puede estar sustituido con R_3 ;

R_3 es alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, fenilo, pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito aquí anteriormente en el aspecto genérico más amplio, alcoxicarbonilalquilo o ciclopropilo o ciclopentilo opcionalmente sustituido tal como se describe aquí anteriormente en el aspecto genérico más amplio.

Todavía en una realización adicional de la invención están los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan inmediatamente antes y en donde X es piridinilo.

Todavía en otra realización adicional de la invención están los compuestos de la fórmula (I) tal como se proporcionan inmediatamente antes y en donde el piridinilo está fijado a Ar_1 a través de la posición 3-piridinilo.

Los siguientes son compuestos representativos de la

fórmula (I) de la invención:

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il) fenil) naftalen-1-il]urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-ilmetil) fenil) naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-(morfolin-4-il)etil) fenil) naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-dimetilaminofenil) naftalen-1-il]urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il) fenil) naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-ilmetil) fenil) naftalen-1-il]urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il) naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-fur-2-il) naftalen-1-il]urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil) naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metilfenil) naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3,4-di(morfolin-4-ilmetil) fenil) naftalen-1-il]urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-piridin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxotiomorfolin-4-ilmetil)piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;
- 35 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-

- 22 -

- tiomorfolin-4-ilmetil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
 -[4-(6-tetrahidropiran-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-
 -il]urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
 -[4-(6-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-ilmetil)piridin-3-il)nafta-
 len-1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
 -[4-(6-(imidazol-1-ilmetil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 10 1-[2-(3-dimetilaminometilfenil)-5-(1-metil-ciclohexil)-2H-pi-
 razol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-
 -1-il]urea;
 1-[2-(5-(1-metil-ciclohexil)-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pi-
 razol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-
 15 -1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-
 -4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
 -[4-(3-metoxi-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil)naftalen-1-il]-
 20 urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
 -[4-(3-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil)naftalen-1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
 -[4-(3-(dimetilamino)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
 -[4-(3-(metilsulfonil)fenil)naftalen-1-il]urea;
 éster metílico de ácido 5-terc-butil-3-{3-[4-(6-morfolin-4-
 -ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxí-
 lico;
- 30 metilamida de ácido 5-terc-butil-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilme-
 til-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxílico;
 éster metílico de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(6-mor-
 folin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}-1H-pirrol-
 -2-carboxílico;
- 35 metilamida de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(6-morfolin-
 -4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}-1H-pirrol-2-

-carboxílico;

2-acetilamino-N-(5-terc-butil-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]ureido}tiofen-2-ilmetil)acetamida;

- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohept-1-enil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-morfolin-4-il-etilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohept-1-enil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piridin-4-il-metilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
15 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(dimetilaminoetilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piridin-3-il-metilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(fenilmetilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-feniletilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
25 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(furan-2-ilmetilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-piridin-2-iletilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
30 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-piperidin-1-iletilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-imidazol-4-iletilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-

- 1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
 -[4-(3-(piridin-2-ilmetilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-1-
 -il]urea;
 5 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
 -[4-(3-(2-(4-metoxifenil)etilamino)ciclohex-1-enil)naftalen-
 -1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-morfolin-
 -4-ilmetil-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
 10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(1-oxo-
 -tetrahidrotiofen-3-ilmetil)-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-
 -1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(1-oxo-
 -tiomorfolin-4-ilmetil)-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-1-
 15 -il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-metilpipe-
 razin-1-ilmetil-3-oxo-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
 -[4-{6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-
 20 -piridin-4-il}naftalen-1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
 -[4-[2-oxo-1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-il)naftalen-1-il]-
 urea;
 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-oxo-1-pi-
 25 ridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
 -[4-(6-oxo-1-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-
 naftalen-1-il]urea;
 éster metílico de ácido 5-terc-butil-3-{3-[4-(6-oxo-1-piri-
 30 din-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)naftalen-1-il]urei-
 do}tiofeno-2-carboxílico;
 éster metílico de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(6-oxo-
 -1-piridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)naftalen-1-
 -il]ureido}pirrol-2-carboxílico;
 35 metilamida de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(6-oxo-1-pi-
 ridin-4-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)naftalen-1-il]-

- 25 -

-ureido}pirrol-2-carboxílico;

éster metílico de ácido 5-terc-butil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido}tiofeno-2-carboxílico;

5 éster metílico de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido}pirrol-2-carboxílico; y

metilamida de ácido 5-terc-butil-1-metil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)naftalen-1-il]ureido}pirrol-2-carboxílico y

10 lico y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la invención se proporcionan los siguientes compuestos de la fórmula (I):

15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-(morfolin-4-il)etil)fenil)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;

25 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-fur-2-il)naftalen-1-il]urea;

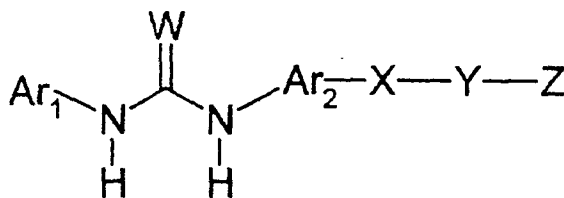
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea y

30 sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto genérico de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (Ia):

- 26 -



5

(Ia)

10

en donde:

Ar₁ es:

15

pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno;

en donde Ar₁ está opcionalmente sustituido con uno o más de R₁, R₂ o R₃;

20

Ar₂ es:

fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, bencimidazol,

25 benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno opcionalmente sustituido con cero a tres grupos R₂;

X es:

30 un cicloalquilo o cicloalquenilo C₅₋₈ opcionalmente sustituido con uno a dos grupos oxo o una a tres cadenas de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-amino, estando cada una ramificada o no ramificada;

35 fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoli-
lo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, piridino-
nilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo,

- 27 -

piperidinilo, bencimidazol, 3H-imido[4,5-b]piridina, piperazinilo o pirazinilo; estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con uno a tres alquilos C_{1-4} , alcoxis C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, mono-
 5 o di-(alquil C_{1-3} amino)carbonilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ o halógenos;

Y es:

- 10 un enlace o una cadena de carbonos C_{1-4} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, N o $S(O)_m$, y en donde Y está
 15 opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, nitrilo, fenilo, hidroxilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

- 20 arilo, indanilo, heteroarilo seleccionado de bencimidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de piperazinilo, tetra-
 25 hidropirimidonilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, 2-oxa-ó 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrame-
 30 tileno-sulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, tiomorfolino-sulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo y dioxolani-
 lo,
 cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente
 35 sustituido con uno a tres halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -carbonilos, aroílos,

heteroaróilos, heterociclo-acilos C_{1-3} , en donde el heteroarilo y el heterociclo son como se han definido aquí anteriormente en este párrafo, acilos C_{1-3} , oxos, hidroxis, piridinil-alquilos C_{1-3} , imidazolil-alquilos C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilos C_{1-3} , nitrilo-alquilos C_{1-3} , carboxis, fenilos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, amino-S(O)_m, alquil C_{1-6} -S(O)_m o fenil-S(O)_m, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres aminos, aminocarbonilos o amino-alquilos C_{1-3} , en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} , alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} , aroílo, acilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -S(O)_m o aril-alquil C_{0-3} -S(O)_m-, cada uno del alquilo y arilo antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres arilos, heterociclos o heteroarilos como se han definido aquí anteriormente en este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

o Z es hidroxi, hidroxi-alquilo C_{1-3} , halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , aril-alquilo C_{0-3} , alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} , aroílo, acilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -S(O)_m-, aril-alquil C_{0-3} -S(O)_m-, nitrilo-alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , cada uno del alquilo y arilo antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alcoxi C_{1-6} -heteroaril-alquilos C_{0-3} , heteroaril-alquilos C_{0-3} o heterociclo-alquilos C_{0-3} , en donde el heteroarilo

rilo y heterociclo son como se han definido aquí anteriormente en este párrafo,

o Z es alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, alcoxi C_{1-6} , acil C_{1-3} -amino, nitrilo-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-6} -S(O)_m

- 5 y fenil-S(O)_m, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

R₁ es:

10

- a) alquilo C_{1-10} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; estando cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, y estando sustituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que
15
20 consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{5-8} , hidroxilo, nitrilo, alquilo C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y dialquil(C_{1-3})aminocarbonilo;
- 25 b) cicloalquilo C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo
30 C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ y NH;
- 35 c) alquenilo C_{3-10} ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-5} ramificado o no ramificado, fenilo,

- naftilo o heterocíclicos, seleccionándose independientemente cada uno de tales grupos heterocíclicos del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales grupos fenilo, naftilo o heterocíclico sustituidos con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, hidroxilo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y mono- o di-alquil(C_{1-3})aminocarbonilo; d) un cicloalquenilo C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ; e) nitrilo; o
- f) alcoxi C_{1-6} -carbonilo ramificado o no ramificado, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo ramificado o no ramificado, alquil C_{1-6} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} ramificado o no ramificado;

R_2 es:

- un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido con nitrilo,
- o R_2 es acetilo, aroílo, alcoxi C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo o fenilsulfonilo;

R_3 es:

- a) un grupo fenilo, naftilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazini-

- lo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo, en donde el grupo fenilo, naftilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en un fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-5} , tioalquilo C_{1-3} , tioalquil C_{1-3} -alquilo C_{1-5} , feniloxi, naftiloxi, heterariloxi, en donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-alquil (C_{1-3}) aminocarboxilo, alquil C_{1-5} - $C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-alquil (C_{1-3}) amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo C_{1-5} , R_5 -alcoxi C_{1-5} , R_6 - $C(O)$ -alquilo C_{1-5} y R_7 -alquil $C_{1-5}(R_8)N$, carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5}) amino;
- b) un arilo condensado, seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heterociclilo condensado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina,

- ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, 5 ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en donde el anillo de arilo condensado o el anillo de heterociclilo condensado está sustituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo y 10 heterociclilo, seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, 15 nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito antes aquí, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino, fenil-amino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto 20 heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono- o di-alquil (C_{1-3}) aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}-OC(O)$, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, un amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino-alquilo C_{1-5} , R_9 -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alcoxi C_{1-5} , $R_{11}-C(O)$ -al- 25 quilo C_{1-5} y R_{12} -alquil C_{1-5} (R_{13})N;
- c) cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o total- 30 mente halogenado y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
- d) cicloalquenilo C_{5-7} , seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está 35 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

- 33 -

- e) acetilo, aroílo, alcoxi C_{1-6} -carbonil-alquilo C_{1-6} o fenilsulfonilo; o
- f) alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- 5 o R_1 y R_2 , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de fenilo o piridinilo condensado;
- cada uno de R_8 y R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- hidrógeno y alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcional-
- 10 mente parcial o totalmente halogenado;
- cada uno de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;
- m es 0, 1 ó 2;
- 15 W es O o S;
- en donde X está fijado directamente a uno o dos -Y-Z, y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención existen compuestos de la fórmula (Ia) según se proporcionan anteriormente, y en

20 donde:

Ar_2 es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo y

W es O.

En otra realización de la invención existen compuestos

25 de la fórmula (Ia) según se proporcionan inmediatamente antes, y en donde:

Ar_1 es tiofeno o pirazol, cada uno sustituido independientemente con uno a tres R_1 , R_2 o R_3 ;

30

X es:

un cicloalquilo o cicloalqueno C_{5-7} opcionalmente sustituido con uno a dos grupos oxo o una a tres cadenas de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -amino, estando cada una ramificada o

35 no ramificada;

fenilo, indanilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, piridinilo,

- 34 -

pirazinilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, piperidinilo, bencimidazol o piperazinilo; estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con uno a tres alquilos C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxí, nitrilo, amino, mono- o
 5 di-(alquil C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil C_{1-3} amino)carbonilo, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ o halógeno;

Y es:

- 10 un enlace o una cadena de carbonos C_{1-4} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o N, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos
 15 oxo, nitrilo, fenilo, hidroxí o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

- 20 fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo, furanilo y tienilo, heterociclo seleccionado de piperazinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrahidrofuranilo, morfolino, tiomorfolino y piperidinilo,
 25 cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -carbonilos, aroílos, morfolinocarbonilos, acilos C_{1-3} , oxos, hidroxis, piridinil-alquilos C_{1-3} , imidazolil-alquilos C_{1-3} , tetrahidrofuranil-
 30 -alquilos C_{1-3} , nitrilo-alquilos C_{1-3} , carboxis, fenilos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, amino- $S(O)_m$, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ o fenil- $S(O)_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente
 35 sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

- 35 -

- o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres aminos, aminocarbonilos o amino-alquilos C_{1-3} , en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} ,
 5 alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} , aroílo, acilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -S(O)_m- o aril-alquil C_{0-3} -S(O)_m-, cada uno del alquilo y arilo antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} o alcoxis C_{1-6} ;
- 10 o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres arilos, heterociclos o heteroarilos como se han definido aquí anteriormente en este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;
- 15 o Z es hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-3} , halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con aroílo, acilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , piridinil-alquilo C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-3} , nitrilo-alquilo C_{1-4} o
 20 fenilo, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos,
 o Z es alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, alcoxi C_{1-6} o nitrilo-alquilo C_{1-4} ;

25

R₁ es:

- alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- 30 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por
 35 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S y NH;

- 36 -

alqueno C_{3-10} ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo C_{1-5} ramificados o no ramificados; ciclopentenilo y ciclohexenilo, opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

R_2 es:

un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido con nitrilo;

R_3 es:

un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirazolilo, en donde el grupo fenilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en un fenilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-5} , tioalquilo C_{1-3} , tioalquil C_{1-3} -alquilo C_{1-5} , feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi, en donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-alquil (C_{1-3}) aminocarbonilo, alquil C_{1-5} - $C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-alquil-

(C₁₋₃)amino-S(O)₂, R₄-alquilo C₁₋₅, R₅-alcoxi C₁₋₅, R₆-C(O)-alquilo C₁₋₅ y R₇-alquil C₁₋₅(R₈)N, carboxi-mono- o di-alquil (C₁₋₅)amino;

- un arilo condensado, seleccionado del grupo que consiste en
5 benzociclobutanilo, indanilo, indenilo; en donde el arilo condensado está sustituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heterociclilo, seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo,
10 imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alcoxi C₁₋₃ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi, en
15 donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito antes aquí en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C₁₋₃)amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, NH₂C(O), un mono- o di-
20 alquil (C₁₋₃)aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-OC(O), alquil C₁₋₅-C(O)-alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, un amino-alquilo C₁₋₅, mono- o di-alquil (C₁₋₃)amino-alquilo C₁₋₅, R₉-alquilo C₁₋₅, R₁₀-alcoxi C₁₋₅, R₁₁-C(O)-alquilo C₁₋₅ y R₁₂-alquil C₁₋₅(R₁₃)N;
25 cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁₋₃;
30 alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquilo C₁₋₆;
o R₁ y R₂, considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de fenilo o piridinilo condensado;

cada uno de R₈ y R₁₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 35 hidrógeno y alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

Y

cada uno de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

5 en donde X está fijado directamente a un -Y-Z.

Todavía en otra realización de la invención existen compuestos de la fórmula (Ia) según se proporcionan inmediatamente antes, y en donde:

10 Ar_1 es pirazol;

X es:

ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, opcionalmente
15 sustituido con un grupo oxo o una a tres cadenas de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -amino, estando cada una ramificada o no ramificada;

fenilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido,
20 do, independientemente, con uno a tres alquilos C_{1-2} , alcoxis C_{1-2} , hidroxis o halógenos;

Z es:

25 fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo y furanilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino,
30 tiomorfolino-sulfóxido y piperidinilo,

cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -carbonilos, aroílos, morfolinocarbonilos, acilos C_{1-3} , oxos, hidroxis, piridinil-
35 -alquilos C_{1-3} , imidazolil-alquilos C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilos C_{1-3} , nitrilo-alquilos C_{1-3} , nitrilos, carboxis,

- fenilos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxi C_{1-6} , hidroxilo o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, amino- $S(O)_m$, alquil C_{1-6} - $S(O)_m$ o fenil- $S(O)_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente
- 5 sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;
- o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres aminos, aminocarbonilos o amino-alquilos C_{1-3} , en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera indepen-
- 10 diente, con amino-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} , alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} , aroílo, acilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} - $S(O)_m$ -, piridinil-alquilo C_{0-3} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{0-3} o aril-alquil C_{0-3} - $S(O)_m$ -, cada uno del alquilo y arilo antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente
- 15 sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} o alcoxis C_{1-6} ;
- o Z es hidroxilo, hidroxilo-alquilo C_{1-3} , halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-
- 20 -sustituido, de manera independiente, con alquilo C_{1-6} , piridinil-alquilo C_{0-3} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{0-3} , alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , nitrilo-alquilo C_{1-4} o fenilo, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(al-
- quilo C_{1-3})aminos,
- 25 o Z es alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, alcoxi C_{1-6} o nitrilo-alquilo C_{1-4} ;

R_1 es:

- 30 alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y cicloheptanilo, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ,
- 35 o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por

grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S y NH;

alqueno C_{3-10} ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo

5 C_{1-3} ramificados o no ramificados;

ciclopentenilo y ciclohexenilo, opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

R_2 es:

10

un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido con nitrilo;

15

R_3 es:

un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazolilo, en donde el grupo fenilo o heterocíclico de este tipo

20

está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en un fenilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenil-alquilo

25

C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, tioalquilo C_{1-3} , tioalquil C_{1-3} -alquilo C_{1-5} , amino, mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino, $NH_2C(O)$ o un mono- o di-alquil (C_{1-3}) aminocarbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilalquilo C_{1-6} ;

30

o R_3 es ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ,

o R_1 y R_2 , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de fenilo o piridinilo condensado.

35

Todavía en una realización adicional de la invención existen compuestos de la fórmula (Ia) según se proporcionan

- 41 -

inmediatamente antes, y en donde:

Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$,
 5 $\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ o un enlace;

X es:

ciclohexenilo, opcionalmente sustituido con un grupo oxo o
 10 una a tres cadenas de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -
 -amino, estando cada una ramificada o no ramificada;
 fenilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo o pirimidinilo,
 estando cada uno opcionalmente sustituido, independien-
 temente, con uno a tres alquilos C_{1-2} , alcoxis C_{1-2} , hidroxis
 15 o halógenos;

Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo
 20 y furanilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo-
 [2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sul-
 foxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrahidrofuranilo,
 tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino,
 tiomorfolino-sulfóxido y piperidinilo,
 25 cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sus-
 tituido con uno a tres halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} ,
 alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -carbonilos, aroílos,
 morfolinocarbonilos, acilos C_{1-3} , oxos, hidroxis, piridinil-
 -alquilos C_{1-3} , imidazolil-alquilos C_{1-3} , tetrahidrofuranil-
 30 -alquilos C_{1-3} , nitrilo-alquilos C_{1-3} , nitrilos, carboxis,
 fenilos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente
 sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o
 mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, amino- $\text{S}(\text{O})_m$, alquil C_{1-6} - $\text{S}(\text{O})_m$
 o fenil- $\text{S}(\text{O})_m$, en donde el anillo de fenilo está opcio-
 35 nalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} ,
 hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres aminos o aminocarbonilos, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} , alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} , aroílo, acilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -S(O)_m- o aril-alquil C_{0-3} -S(O)_m-, cada uno del alquilo y arilo antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} o alcoxis C_{1-6} ; o Z es hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-3} , halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo C_{1-3} , piridinil-alquilo C_{1-2} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , nitrilo-alquilo C_{1-4} , fenilo, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, o Z es alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, alcoxi C_{1-6} o nitrilo-alquilo C_{1-4} ;

20 R_1 es:

alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

25 R_2 es:

un alquilo C_{1-3} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido con nitrilo;

30

R_3 es:

un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazolilo, en donde el grupo fenilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del

grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, tioalquilo C_{1-3} , tioalquil C_{1-3} -alquilo C_{1-5} , amino o $NH_2C(O)$;
5 alcoxi C_{1-3} -carbonilo;
o R_3 es ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} .

Todavía en una realización adicional de la invención
10 existen compuestos de la fórmula (Ia) según se proporcionan inmediatamente antes, y en donde:

Ar_1 es 5-terc-butil-pirazol-3-ilo; en donde el anillo de pirazol está sustituido independientemente con uno a dos R_2 ,
15 o R_3 ;

X es:

ciclohexenilo;
20 fenilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con alcoxi C_{1-2} o hidroxil;

Z es:

25 fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo y furanilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y
30 piperidinilo,
cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos C_{1-3} , alcoxis C_{1-3} , oxos, hidroxis o $NH_2C(O)-$;
o Z es hidroxil-alquilo C_{1-3} , amino, en donde el átomo de N
35 está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con piridinilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, alcoxi

C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} o nitrilo-alquilo C_{1-4} ,
o Z es nitrilo-alquilo C_{1-4} ;

R_3 es:

5

un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado del grupo que
consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazolilo, en donde
el grupo fenilo o heterocíclico de este tipo está opcional-
mente sustituido con uno a dos grupos seleccionados del grupo
10 que consiste en alquilo C_{1-2} , que está opcionalmente parcial
o totalmente halogenado, alcoxi C_{1-2} , que está opcionalmente
parcial o totalmente halogenado, tioalquilo C_{1-2} , tioalquil
 C_{1-2} -alquilo C_{1-3} , amino o $NH_2C(O)$;
alcoxi C_{1-3} -carbonilo;

15 o R_3 es ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno parcial o
totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a
tres grupos alquilo C_{1-3} .

En incluso una realización adicional de la invención
existen los compuestos de la fórmula (Ia) según se proporcio-
20 nan inmediatamente antes, y en donde X es piridinilo.

En incluso todavía una realización adicional de la
invención existen los compuestos de la fórmula (Ia) según se
proporcionan inmediatamente antes, y en donde el piridinilo
está fijado a Ar_1 a través de la posición 3-piridinilo.

25 Los siguientes son compuestos representativos de la
fórmula (Ia) de la invención:

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-morfolin-
-4-il)metilfenil)naftalen-1-il]urea;

30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[3-(4-morfolin-
-4-il-metilfenil)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-
-4-il-metilfuran-2-il)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-
35 -4-ilmetil)ciclohexenil)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-morfo-

- lin-4-il)etilfenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-dimetil-aminometilfenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-4-il-metil)piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-(morfolin-4-il)etilamino)ciclohexenil)naftalen-1-il]urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3,4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piperidin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-(piridin-2-il)etilamino)ciclohexenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-(piridin-4-il)etilaminometil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(piridin-3-il)metilaminometil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(3,4-dimetoxifenilmetil)-3-hidroxifenil)naftalen-1-il]urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 35 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)imidazol-1-il)naftalen-1-il]urea;

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)imidazol-1-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(furan-3-il-metil)-3-hidroxifenil)naftalen-1-il]urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(4-hidroxibutilamino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(piridin-3-il-metil)-3-hidroxifenil)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(imidazol-2-il-metil)-3-hidroxifenil)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(3-hidroximorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N-2-metoxietoxi-N-metilaminometil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(4-hidroximorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il-metil)ciclohexenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-3-hidroxifenil)naftalen-1-il]urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N,N-di-(2-metoxietil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(3-cianopropoxi)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 35 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-

- [4- (4-morfolin-4-il-metil-piperidinil) naftalen-1-il] urea;
 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (4- (N,N-di- (2-cianoetil) aminometil) fenil) naftalen-1-il] -
 urea;
- 5 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (1-morfolin-
 -4-il-indan-5-il) naftalen-1-il] urea;
 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (4- (furan-2-il-metil) -3-hidroxifenil) naftalen-1-il] -
 urea;
- 10 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (4- (tiomorfolin-4-il-metil) fenil) naftalen-1-il] urea;
 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (4- (3-carboxamidomorfolin-4-il-metil) fenil) naftalen-1-
 -il] urea;
- 15 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (4- (2-metil-3-oxopiperazin-1-il-metil) fenil) naftalen-1-
 -il] urea;
 1- [5-terc-butil-2- (2-metilpirimidin-5-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (6- (morfolin-4-il-metil) piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 20 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (6- (4-hidroxibutiloksi) piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
 1- [5-terc-butil-1'H- [1,4'] bipirazol-5-il] -3- [4- (6- (morfolin-
 -4-il-metil) piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- 25 - [4- (4- (furan-2-il-metil) -3-metoxifenil) naftalen-1-il] urea;
 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (5- (morfolin-4-carbonil) pirazin-2-il) naftalen-1-il] urea;
 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (6- (tetrahidrotiopiran-4-il-amino) piridin-3-il) naftalen-
 30 -1-il] urea;
 1- [5-terc-butil-2- (2-cianoetil) -2H-pirazol-3-il] -3- [4- (6-
 - (morfolin-4-il-metil) piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (6- (2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil) piridin-3-il) naftalen-
 35 1-il] urea;
 1- [5-terc-butil-2- (2-metoxipiridin-5-il) -2H-pirazol-3-il] -3-

- [4- (6- (morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1- [5-terc-butyl-2- (2-aminopiridin-5-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (6- (morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1- [5-terc-butyl-2- (6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) -2H-pirazol-
 5 -3-il] -3- [4- (6- (morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-
 -il]urea;
 1- [5-terc-butyl-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (6- (morfolin-4-il-4-carbonil)piridin-3-il)naftalen-1-il] -
 urea;
 10 1- [5-terc-butyl-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (6- (2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il-metil)piridin-3-
 -il)naftalen-1-il]urea;
 1- [5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (4- (3-carba-
 milfenil)naftalen-1-il]urea;
 15 1- [5-terc-butyl-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (4- (N- (2-cianoetil) -N- (piridin-3-il-metil) aminometil) fe-
 nil)naftalen-1-il]urea;
 1- [5-terc-butyl-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (4- (N- (2-cianoetil) -N- (piridin-2-il-metil) aminometil) fe-
 20 nil)naftalen-1-il]urea;
 1- [5-terc-butyl-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (4- (N- (2-cianoetil) -N- (tetrahidrofuran-2-il-metil) amino-
 metil) fenil)naftalen-1-il]urea;
 1- [5-terc-butyl-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 25 - [4- (6- (morfolin-4-il-metil) -4-metoxipiridin-3-il)naftalen-1-
 -il]urea;
 1- [5-terc-butyl-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (6- (1-morfolin-4-il-propil)piridin-3-il)naftalen-1-il] -
 urea;
 30 1- [5-terc-butyl-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (6- (N- (3-metoxipropil) amino)piridin-3-il)naftalen-1-il] -
 urea;
 1- [5-terc-butyl-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
 - [4- (6- (N- (3-metoxipropil) -N-metilamino)piridin-3-il)nafta-
 35 len-1-il]urea;
 1- [3-terc-butyl-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il] -3- [4- (6-

- (morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2-bencil-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (6- (morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
5 - [4- (4- (N,N-di- (2-cianoetil) aminometil) fenil)naftalen-1-il]-
urea;
1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (4- (4-carbamilfenil)naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
10 - [4- (6- (1-oxo-tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
- [4- (6- (tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
15 1- [3-terc-butil-1'- (3-cianopropil)-1'H- [1,4']bipirazol-5-il]-
-3- [4- (6- (morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (3-metanosulfinilfenil)naftalen-1-il]urea;
20 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (3-metanosulfonilfenil)naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (3-sulfonamidofenil)naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (3- (morfolin-4-il) carbonilfenil)naftalen-1-il]urea;
25 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
- [4- (5- (tetrahidrotiopiran-4-il-amino)pirazin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
30 - [4- (6- (metilcarbonilamino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (6- (morfolin-4-il-4-carbonil) fenil)naftalen-1-il]urea;
1- [3-terc-butil-1'- (3-metilsulfanilpropil)-1'H- [1,4']bipirazol-5-il]-3- [4- (6- (morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
35 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3- [4- (5- (morfolin-

- 4-il-carbonil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(5-(morfolin-4-il-metil)pirazin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
5 -[4-(6-aminopiridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(1-metilpiperidin-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
10 -[4-(6-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-il-metil)piridin-3-il)naf-
talen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(morfolin-4-il-carbonil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
15 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(N,N-di-(2-metoxietil)aminometil)piridin-3-il)nafta-
len-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-
20 -il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
25 -[4-(5-(morfolin-4-il-metil)pirazin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metiltiopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-
-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(2-metil-
30 -3-oxo-piperazin-1-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(piridin-
-3-il-oxi)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(piridin-
-3-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
35 1-[5-terc-butil-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-

- urea;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-carbamil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1- [5-terc-butil-2-(2-aminopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-
5 -3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
- 1- [5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1- [3-terc-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-
10 -(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1- [5-terc-butil-2-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-
-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-
-il]urea;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(piridin-
15 -3-il-amino)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-
-tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tiomorfo-
20 lin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-bencil-
-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)naftalen-1-il]urea;
- 1- [5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(piridin-3-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
25 urea;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-
-4-il-carbonil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-
-4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
- 30 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-amino-4-
-carbamilfenil)naftalen-1-il]urea;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-
-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(piridin-
35 -3-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(hidroxi-

-piridin-3-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(2-(morfolin-4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]-
urea;

5 y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la invención se proporcionan los siguientes compuestos de la fórmula (Ia):

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-
10 -4-il-metil)piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-
-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(3-(2-(piridin-2-il)etilamino)ciclohexenil)naftalen-1-
15 -il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(piridin-
-3-il-metilaminometil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(4-hidroxibutilamino)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
25 urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(3-hidroxipiperidin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
30 -3-[4-(4-(4-hidroximorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(3-(morfolin-4-il-metil)ciclohexenil)naftalen-1-il]-
urea;
35 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-3-hidroxifenil)nafta-

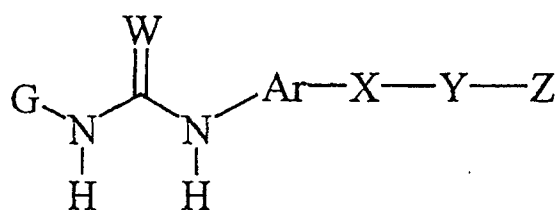
- len-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(N,N-di-(2-metoxietil)aminometil)fenil)naftalen-1-
-il]urea;
5 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(3-cianopropoxi)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-piperidinil)naftalen-1-il]-
urea;
10 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(N,N-di-(2-cianoetil)aminometil)fenil)naftalen-1-
-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(furan-2-il-metil)-3-hidroxifenil)naftalen-1-il]-
15 urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(3-carboxamidopiperidin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-
20 -il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(4-(2-metil-3-oxo-1-piperazin-1-il-metil)fenil)nafta-
len-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-
25 -3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(4-hidroxibutiloxi)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[3-terc-butil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-
30 -4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)nafta-
len-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-cianoetil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-
35 -(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-

- 3-[4-(6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
- 5 urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-aminopiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-4-carbonil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
- 10 urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
- 15 -[4-(4-(N-(2-cianoetil)-N-(piridin-3-il-metil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(N-(2-cianoetil)-N-(tetrahidrofuran-2-il-metil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)-4-metoxipiridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-morfolin-4-il-propil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
- 25 urea;
- 1-[3-terc-butil-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 30 talen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
- 35 -[4-(5-(tetrahidrotiopiran-4-il-amino)pirazin-2-il)naftalen-1-il]urea;

- 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (6- (metilcarbonilamino)piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
1- [3-terc-butil-1'- (3-metilsulfanilpropil) -1'H- [1,4']bipira-
zol-5-il] -3- [4- (6- (morfolin-4-il-metil)piridin-3-il) naftalen-
5 -1-il] urea;
1- [5-terc-butil-2- (2-metilpirimidin-5-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (6- (1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il) naftalen-1-
-il] urea;
1- [5-terc-butil-2- (2-metilpirimidin-5-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
10 - [4- (6- (tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il) naftalen-1-
-il] urea;
1- [5-terc-butil-2- (2-metiltiopirimidin-5-il) -2H-pirazol-3-
-il] -3- [4- (6- (morfolin-4-il-metil)piridin-3-il) naftalen-1-
-il] urea;
15 1- [5-terc-butil-2- (2-aminopirimidin-5-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (6- (morfolin-4-il-metil)piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
1- [3-terc-butil-1'-metil-1'H- [1,4']bipirazol-5-il] -3- [4- (6-
- (morfolin-4-il-metil) fenil) naftalen-1-il] urea;
1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (6- (1-oxo-
20 -tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il) naftalen-1-il] -
urea;
1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (6- (tiomorfo-
lin-4-il-metil)piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2- (morfolin-
25 -4-il-carbonil)pirimidin-5-il) naftalen-1-il] urea;
1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (2- (morfolin-
-4-il-metil)pirimidin-5-il) naftalen-1-il] urea;
1- [5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il] -3- [4- (6- (1-oxo-
-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
30 1- [5-terc-butil-2- (2-metilpirimidin-5-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (2- (morfolin-4-il-metil)pirimidin-5-il) naftalen-1-il] -
urea y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En todavía otro aspecto genérico de la invención, se
35 proporcionan compuestos de la fórmula (II):



(II)

en donde:

G es:

15

un carbociclo C_{6-10} aromático o un carbociclo C_{3-10} no aromático, saturado o insaturado;

un heteroarilo de 6-10 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

20 un heterociclo monocíclico de 5-8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

o

un heterociclo bicíclico de 8-11 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

25 en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es:

30 fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R_4 o R_5 ;

35

X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo C_{5-8} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo o una a tres cadenas de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -amino; fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoli-
 5 lo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, bencimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

Y es:

10

un enlace o una cadena de carbonos C_{1-4} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, N o $S(O)_m$, y en donde Y está
 15 opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, fenilo o uno o más alquilos C_{1-4} que pueden estar sustituidos opcionalmente, de forma independiente, con uno o más átomos de halógeno;

20

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, piranilo, estando cada uno opcionalmente sustituido
 25 con uno a tres halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , hidroxis, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} - $S(O)_m$, CN, $CONH_2$, COOH o fenilaminos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} o alcoxis C_{1-6} ;

30

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo, tetrahidropirimidonilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, sulfuro de tetrametileno,
 35 tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, estando

- cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres nitrilos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , hidroxis, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilos C_{1-3} , $CONH_2$, fenilamino-alquilos C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} ;
- 5 halógeno, alquilo C_{1-4} , nitrilo, amino, hidroxi, alcoxi C_{1-6} , $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C_{1-6})amino, amina secundaria o terciaria, en donde el nitrógeno del amino está unido covalentemente a alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-5} -alquilo, piridinil-alquilo C_{1-3} , imidazolil-al-
- 10 quilo C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-3} , nitrilo-alquilo C_{1-3} , carboxamido-alquilo C_{1-3} , alquilo, fenilo, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ o fenil- $S(O)_m$, en donde el anillo de
- 15 fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxi C_{1-6} , hidroxi, halógeno o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino;
- alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ y fenil- $S(O)_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alco-
- 20 xis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

cada R_1 es, independientemente:

- alquilo C_{1-10} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado
- 25 y opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalcanilos C_{3-10} , hidroxis, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos; estando cada uno de los antes mencionados opcionalmente
- 30 sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalcanilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{5-8} , hidroxi, nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o $NH_2C(O)$, mono- o di-alquil(C_{1-3})amino y
- 35 mono- o di-alquil(C_{1-3})aminocarbonilo;
- ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi

- o cicloheptiloxi, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxialquilo C_{1-3} o arilo; o un análogo de
- 5 un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH; feniloxi o benciloxi, cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres
- 10 grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, CN, hidroxialquilo C_{1-3} o arilo; o un análogo de un grupo cicloarilo de este tipo, en donde uno a dos grupos metino del anillo están independientemente reemplazados por N;
- 15 ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente
- 20 halogenado, CN, hidroxialquilo C_{1-3} o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH; alquenilo C_{3-10} , ramificado o no ramificado, estando cada uno
- 25 opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos C_{1-5} , ramificados o no ramificados, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos, es-
- 30 tando cada uno de los antes mencionados sustituido con cero a cinco halógenos, alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxil,
- 35 nitrilo, alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-alquil(C_{1-3})amino-

- 60 -

- carbonilo; estando el alqueno C_{1-3} , ramificado o no ramificado, interrumpido por uno o más heteroátomos elegidos de O, N y $S(O)_m$;
- ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, en donde un grupo cicloalqueno de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ; nitrilo, halógeno;
- metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo;
- 10 sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados;
- cadena de carbonos de alquino C_{3-6} , ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados
- 15 por O, NH o $S(O)_m$ y en donde dicho grupo alquino está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo,
- 20 imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-alquil(C_{1-3})amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- cada uno de R_2 , R_3 y R_4 es
- un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente
- 25 parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroílo, alcoxi C_{1-4} ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo, alquil C_{1-3} - $S(O)_m$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo;
- 30 alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, amino o mono- o di-alquil(C_{1-3})amino, nitrilo, halógeno;
- OR_6 ;
- nitro; o
- mono- o di-alquil(C_{1-3})amino- $S(O)_2$, parcial o totalmente
- 35 halogenado, o H_2NSO_2 ;

cada uno de R_3 es, independientemente:

fenilo, naftilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo o indazolilo, cada uno de los antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos, naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como se han descrito aquí antes en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alquilo C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterocicloxi, en donde el resto heterocíclico o heteroarilo es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo C_{1-5} , R_8 -alcoxi C_{1-5} , $R_9-C(O)$ -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-(alquil C_{1-5})amino;

un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimi-

dinilo, ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclo-
 pentanopiridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentano-
 quinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinoli-
 nilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclo-
 5 hexanoindolilo, ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanoben-
 cimidazolilo, ciclopentanobenzoxazolilo, ciclohexanobenzoxa-
 zolilo, ciclopentanoimidazolilo, ciclohexanoimidazolilo,
 ciclopentanotienilo y ciclohexanotienilo; en donde el anillo
 de arilo condensado o el anillo de heteroarilo condensado
 10 está sustituido, independientemente, con cero a tres fenilos,
 naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazi-
 nilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos,
 furilos, isoxazolilos, isotiazolilos, alquilo C_{1-6} , que está
 opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno,
 15 nitrilo, alquiloxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o
 totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o
 heterocíclicoxi, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico
 es como se ha descrito antes aquí en este párrafo, nitro,
 amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino,
 20 heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroa-
 rilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí anteriormen-
 te en este párrafo, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocar-
 bonilo, alquil $C_{1-4}-OC(O)$, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-
 -alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil(C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , R_{12} -al-
 25 quilo C_{1-5} , R_{13} -alcoxi C_{1-5} , $R_{14}-C(O)$ -alquilo C_{1-5} o R_{15} -alquil
 $C_{1-5}(R_{16})N$;
 ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo,
 cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bici-
 cloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o
 30 totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a
 tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalqui-
 lo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del
 anillo están reemplazados, independientemente, por O, S,
 CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH;
 35 ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclohepte-
 nilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo,

- cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
 alquil C_{1-4} -fenil-C(O)-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -C(O)-alquilo C_{1-4}
 o alquil C_{1-4} -fenil-S(O)_m-alquilo C_{1-4} ;
- 5 alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ramificado o no ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con R_{17} ;
 OR₁₈ o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con OR₁₈;
 amino o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, opcionalmente sustitui-
- 10 do con R_{19} ;
 $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$ o $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$ o
 $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$;
 alqueno C_{2-6} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$;
- 15 cadena de carbonos de alquino C_{2-6} , ramificada o no ramifi-
 cada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, S(O)_m, y en donde dicho grupo alquino está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno a
- 20 dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, opcionalmente
- 25 sustituido con uno o más átomos de halógeno; o aroílo;

R_6 es un:

- 30 alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con R_{26} ;
- cada uno de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{19} , R_{25} y R_{26} es independientemente:
- 35 nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, amino o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, opcionalmente parcial o totalmente halogena-

do;

cada uno de R_{11} y R_{16} es, independientemente:
hidrógeno o alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente
halogenado;

5 R_{18} es, independientemente:

hidrógeno o un alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido, de
forma independiente, con oxo o R_{25} ;

R_{20} es, independientemente:

alquilo C_{1-10} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
10 fenilo o piridinilo;

R_{21} es, independientemente:

hidrógeno o alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente
halogenado;

cada uno de R_{22} , R_{23} y R_{24} es, independientemente:

15 hidrógeno, alquilo C_{1-6} , opcionalmente parcial o totalmente
halogenado, dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente interrumpido
por uno o más de O, N o S, estando también dicho alquilo C_{1-4}
opcionalmente sustituido, de forma independiente, con mono-
o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, fenilo, piridinilo, amino o
20 mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, cada uno de los cuales está
opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
sustituido con mono- o di-(alquil C_{1-3})amino;

o R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente un
anillo heterocíclico o de heteroarilo;

25 m es 0, 1 ó 2;

W es O o S y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la invención se proporcionan
compuestos de la fórmula (II) según se describen inmediata-
30 mente antes, y en donde

G es:

fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahi-
dronaftilo, benzocicloheptanilo, benzocicloheptenilo, indani-
35 lo, indenilo;

piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo,

tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazonilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzofuran-3-onilo, tetrahidrobenzopiraniilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo;
oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, dioxanilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiraniilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo o ditianilo;
en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 .

En otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II) según se describen inmediatamente antes, y en donde

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indenilo, indolilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es:

30

naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_4 o R_5 ;

35

X es:

fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoli-
lo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridino-
nilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, piper-
azinilo, piridazinilo o pirazinilo;

5

Y es:

un enlace o

una cadena de carbonos C_{1-4} , saturada o insaturada, en donde
10 uno de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado
por O, N o $S(O)_m$, y en donde Y está opcionalmente sustituido,
de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, fenilo o
uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o
más átomos de halógeno;

15

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo,
imidazolilo, furanilo, tienilo, dihidrotiazolilo, dihidrotia-
20 zolilo-sulfoxidilo, piranilo, pirrolidinilo, que están opcio-
nalmente sustituidos con uno a tres nitrilos, alquilos C_{1-3} ,
alcoxis C_{1-3} , aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, $CONH_2$ u
OH;

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo,
25 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,
tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo,
piperazinilo, tetrahidropirimidonilo, pentametileno-sulfidi-
lo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo,
tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrame-
30 tileno-sulfonilo, que están opcionalmente sustituidos con uno
a tres nitrilos, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , amino, mono- o di-
(alquil C_{1-3})amino, $CONH_2$ u OH;

nitrilo, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$, halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-4} ,
amino, mono- o di-(alquil C_{1-6})amino, mono- o di-(alquil
35 C_{1-3})aminocarbonilo o $NH_2C(O)$;

cada R_1 es, independientemente:

- alquilo C_{3-6} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y
opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalquilos C_{3-6} ,
5 fenilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos;
estando cada uno de los antes mencionados opcionalmente
sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno,
alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente
halogenado, hidroxilo, nitrilo o alcoxi C_{1-3} que está opcional-
10 mente parcial o totalmente halogenado;
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo,
biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcio-
nalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente
15 parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxilo-alquilo C_{1-3} o
fenilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo,
en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reempla-
zados, independientemente, por O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH;
o
20 sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente
parcial o totalmente halogenados;

R_2 es, independientemente:

- 25 halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-2} sulfonilo o nitrilo;

R_3 es, independientemente:

- fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,
30 pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, estando
cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos,
naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como se han
descrito aquí antes en este párrafo, alquilo C_{1-6} , que está
opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropani-
35 lo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, ciclohepta-
nilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo,

- fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, oxo, hidroxilo, nitrilo, alquilo C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-
- 10 - (alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo C_{1-5} , R_8 -alcoxi C_{1-5} , $R_9-C(O)$ -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5})-amino;
- 15 alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con R_{17} ;
- OR_{18} o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ; amino o mono- o di-(alquil C_{1-5})amino, opcionalmente sustituido con R_{19} ;
- 20 $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
- alqueno C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o cadena de carbonos de alqueno C_{2-4} , ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, y
- 25 cada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, y opcionalmente sustituida, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;
- 30 Y
- R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piridinilo.
- 35 Todavía en otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II) según se describen

inmediatamente antes, y en donde:

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, benzotiofenilo, dihidrobenzo-
5 furanilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indolilo, indoli-
nilo, indolinilo o indolinonilo, en donde G está sustituido
con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es naftilo;

10

X es:

fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo,
piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo, estando cada uno
15 opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a
tres alquilos C_{1-4} , alcoxis C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, aminos,
mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-
carbonilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ o halógenos;

20

Y es:

un enlace o
una cadena de carbonos C_{1-4} , saturada o insaturada, en donde
uno de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado
25 por O, N o S, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de
manera independiente, con un grupo oxo;

Z es:

30 fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo,
imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolil-sulfóxido,
piranilo o pirrolidinilo, que están opcionalmente sustituidos
con uno a dos alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} ;
tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfoli-
35 no-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo o
tetrahidropirimidonilo, que están opcionalmente sustituidos

- 70 -

con uno a dos alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} ;
alcoxi C_{1-3} ;

cada R_1 es, independientemente:

- 5
alquilo C_{3-5} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y
opcionalmente sustituido con cero a tres halógenos, alquilo
 C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
hidroxi, nitrilo o alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial
10 o totalmente halogenado;
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo,
biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcio-
nalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente
15 parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxi-alquilo C_{1-3} o
fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopen-
tanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, en
donde un grupo metileno del anillo está reemplazado por O; y
sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-2} , opcionalmente
20 parcial o totalmente halogenados de manera independiente;

cada R_2 es, independientemente:

- bromo, cloro, flúor, metoxi, metilsulfonilo o nitrilo;
25

cada R_3 es, independientemente:

- fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo,
2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, pirazolilo, cada uno de
30 los anteriores está opcionalmente sustituido con uno a tres
alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente
halogenado, halógeno, oxo, hidroxi, nitrilo y alquilo C_{1-3} ,
opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente
35 parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido
con R_{17} ;

- 71 -

- OR₁₈ o alquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituido con OR₁₈;
 amino o mono- o di-(alquil C₁₋₃)amino, opcionalmente sustitui-
 do con R₁₉;
 R₂₀C(O)N(R₂₁)-, R₂₂O-; R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₆CH₂C(O)N(R₂₁)- o
 5 R₂₆C(O)CH₂N(R₂₁)-;
 alqueno C₂₋₄ sustituido con R₂₃R₂₄NC(O)-; o
 alquino C₂₋₄, sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
 Y
 R₂₃ y R₂₄, considerados juntos, forman opcionalmente morfoli-
 10 no.

Todavía en otra realización de la invención se propor-
 cionan compuestos de la fórmula (II) según se describen
 inmediatamente antes, y en donde

- 15 G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo,
 isoquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, indanilo, indolinilo,
 indolonilo, indolinilo o indolinonilo, en donde G está
 sustituido con uno o más de R₁, R₂ o R₃;

- 20 Ar es 1-naftilo;

X es:

- fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo,
 25 piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

Y es:

un enlace o

- 30 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-, -O-, -S-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)- o
 -NH-;

cada R₁ es, independientemente:

- 35 alquilo C₃₋₅, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y
 opcionalmente sustituido con fenilo;

- 72 -

ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentanilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo, opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroximetilo o fenilo; ó 2-tetrahidrofuranilo sustituido con
 5 metilo; o
 trimetilsililo;

cada R_3 es, independientemente:

- 10 fenilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo o pirazolilo, en donde cualquiera de los antes mencionados está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-2} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- 15 alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con dietilamino;
 OR_{18} o alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
 amino o mono- o di- (alquil C_{1-3}) amino, opcionalmente sustituido con R_{19} ;
- 20 $CH_3C(O)NH-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o
 $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
 alqueno C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o
 alquino C_{2-4} , sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
- 25 R_{23} y R_{24} son H o R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente morfolino; y
 R_{26} es morfolino.

En otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II) según se describen inmediatamente antes, y en donde
 30

G es

fenilo, piridinilo o naftilo, en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

35

X es:

imidazolilo o piridinilo;

Y es:

5 -CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂- o -NH-;

Z es morfolimo;

cada R₁ es, independientemente:

10

terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo o fenilo;

R₂ es cloro;

15

R₃ es, independientemente:

metilo, metoxi, metoximetilo, hidroxipropilo, acetamida, morfolino o morfolinocarbonilo.

20 En todavía una realización adicional de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II) según se describen inmediatamente antes, y en donde X es piridinilo.

En todavía una realización adicional de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (II) según se describen inmediatamente antes, y en donde el piridinilo está fijado a
25 Ar a través de la posición 3-piridinilo.

Los siguientes son compuestos representativos de la fórmula (II):

30 1-(3-ciano-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea

1-(3-fluro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea

1-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

35 1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

- 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(3-yodo-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
5 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-m-tolil-urea
1-(4-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
10 1-(4-cloro-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2,5-dicloro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
15 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-naftalen-2-il-urea
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-fenil-urea
1-(3-cloro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
20 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(2,4,6-tricloro-fenil)urea
25 1-(2-metil-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(4-metil-2-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2,3-dicloro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
30 1-(2-metoksi-5-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2-cloro-6-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
35 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

- 1-(4-metil-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(2,4-dimetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 5 1-(2,3-dimetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(4-ciano-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-
- 10 -(3,4,5-trimetoksi-fenil)urea
- 1-bifenil-4-il-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(2,5-difluoro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 15 1-(3-cloro-2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(4-benciloksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 20 1-(2-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 25 1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(2,4,5-trimetil-fenil)urea
- 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)urea
- 30 1-(3-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
- 35 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

- 1-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
5 1-(4-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(2,5-dimetoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(4,5-dimetil-2-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
10 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2-isopropil-6-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
15 1-(2-difluorometoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(4-isopropil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
20 1-(3-etil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
25 1-(4-butoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
éster etílico de ácido 4-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-benzoico
1-(4-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
30 1-(2,6-dibromo-4-isopropil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(3-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
35 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)urea

- éster dimetílico de ácido 5-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-isofáltico
1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
- 5 éster etílico de ácido 3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-benzoico
1-(5-terc-butil-2-hidroxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2-hidroximetil-4-fenil-ciclohexil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
- 10 metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2-metilsulfanil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(4-pentiloxi-bifenil-3-il)urea
- 15 éster metílico de ácido 4-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-benzoico
1-(2,5-dietoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-benzotiazol-6-il-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-
- 20 naftalen-1-il]urea
N-(2,5-dietoxi-4-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-benzamida
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3-fenoxi-fenil)urea
- 25 1-(5-etanosulfonil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
4-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-N-fenil-benzamida
1-(2-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-3-[4-(6-
- 30 -morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
N-butil-4-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-bencenosulfonamida
- 35 1-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

- 1-(3-metoksi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2,4-dimetoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
5 1-(2-metil-4-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2-metoksi-4-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(4-cloro-2-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
10 1-(5-cloro-2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(3,5-dimetoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
15 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(4-trifluorometoksi-fenil)urea
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)urea
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(2-fenoksi-fenil)urea
20 1-(2-metoksi-5-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(5-cloro-2,4-dimetoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
25 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
30 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
35 1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

- 1- (5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-pi-
ridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-isopropil-2-metil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-pi-
ridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 5 1- (5-sec-butil-2-metoxi-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-pi-
ridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-3-propil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-terc-butil-2-metoximetil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilme-
10 til-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- (4- {6- [(3-metoxi-propil) -
-metil-amino] piridin-3-il} naftalen-1-il) urea
- 15 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- [4- (4-morfolin-4-ilmetil-
-imidazol-1-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- {4- [6- (3-metoxi-propilami-
20 no) piridin-3-il] naftalen-1-il} urea
- 1- (5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il) -3- [4- (6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-terc-butil-2-morfolin-4-il-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 25 1- (6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il) -3- [4- (6-morfo-
lin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] -3- (3-
-trifluorometil-fenil) urea
- 1- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] -3- (4-
30 -trifluorometoxi-fenil) urea
- 1- [5- (1,1-dimetil-propil) -2-metoxi-fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- [5-terc-butil-2- (1H-pirazol-4-il) -fenil] -3- [4- (6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 35 1- [5-terc-butil-2- (2-metil-pirimidin-5-il) -fenil] -3- [4- (6-
-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea

1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

1-[5-terc-butil-2-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

5 1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea

N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10 Además de los compuestos representativos antes mencionados, los siguientes compuestos proféticos de la fórmula (II) se pueden preparar por los métodos generales descritos aquí más abajo:

15 1-[4-(6-{[bis-(2-ciano-etil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[4-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-naftalen-1-il}urea

1-[4-(6-{[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-

20 -naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-114-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea

25 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea

1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-114-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea

1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-{4-[6-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea

30 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[4-(1-oxo-11-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-naftalen-1-il}urea

1-[4-(4-{[bis-(2-ciano-etil)-amino]-metil}-fenil)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea

35 1-(2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-il)-naftalen-1-il]urea

- 1-(2-metoksi-5-trifluorometil-piridin-3-il)-3-{4-[2-(4-oxo-pi-
peridin-1-ilmetil)pirimidin-5-il]-naftalen-1-il}urea
- 1-(2-metoksi-5-trimetilsilanil-fenil)-3-{4-[4-(tetrahidro-pi-
ran-4-ilamino)-fenil]-naftalen-1-il}urea
- 5 1-(3-metoksi-naftalen-2-il)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-pipe-
ridin-1-il)-naftalen-1-il]urea
- 1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-
-naftalen-1-il]urea
- 1-(3-terc-butil-2-metanosulfinil-fenil)-3-{4-[6-(1-metil-pi-
peridin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
- 10 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(3-piridin-3-il-propoksi)naftalen-
-1-il]urea
- 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naf-
talen-1-il]urea
- 15 1-(4-metoksi-bifenil-3-il)-3-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilme-
til)-imidazol-1-il]naftalen-1-il}urea
- 1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-{4-[4-(2-piridin-4-il-etil)-pipe-
razin-1-il]naftalen-1-il}urea
- 1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(piridin-4-ilmetoksi)nafta-
20 len-1-il]urea
- 1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-{4-[2-(1-oxo-114-tiomorfolin-
-4-ilmetil)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-1-il}urea
- 1-(5-terc-butil-2-hidroxi-fenil)-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-
-pirazin-2-il)naftalen-1-il]urea
- 25 1-(5-terc-butil-2-metoksi-3-propil-fenil)-3-{4-[4-(pirrolidi-
na-1-carbonil)-fenil]naftalen-1-il}urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-
-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(4-tiomorfolin-4-ilme-
30 til-fenil)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-fenil)naftalen-1-il]urea
- 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-
-ilamino)-fenil]naftalen-1-il}urea
- 35 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-{4-[6-(4-metil-piperazin-1-
-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea

- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il) -3- {4- [6- (4-oxo-piperidin-1-ilmetil) -piridin-3-il] naftalen-1-il} urea
- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-benzooxazol-7-il) -3- [4- (6-piridin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 5 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- [4- (4-morfolin-4-ilmetil-fenil) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-terc-butil-2-fenoxi-fenil) -3- {4- [6- (tetrahidro-piran-4-iloxi) -piridin-3-il] naftalen-1-il} urea
- 1- (5-terc-butil-2-pirrolidin-1-il-fenil) -3- [4- (4-metoxi-6-
- 10 -morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-terc-butil-2-pirrolidin-1-il-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (5-terc-butil-3-ciano-2-metoxi-fenil) -3- {4- [2- (2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil) -pirimidin-5-il] naftalen-1-il} urea
- 15 1- (5-terc-butil-4'-dimetilamino-bifenil-3-il) -3- [4- (2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-5-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (6-metoxi-3,3-dimetil-indan-5-il) -3- {4- [4- (morfolina-4-carbonil) -fenil] naftalen-1-il} urea
- 1- (6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il) -3- [4- (6-tiomor-
- 20 folin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- (6-terc-butil-benzo[1,3]dioxol-4-il) -3- {4- [6- (morfolin-4-ilamino) -piridin-3-il] naftalen-1-il} urea
- 1- (7-metoxi-1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il) -
- 3- {4- [6- (tetrahidropiran-4-iloxi) -piridin-3-il] naftalen-1-
- 25 -il} urea
- 1- (7-terc-butil-2,4-dimetil-benzooxazol-5-il) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea
- 1- [2-metoxi-5- (1-metil-1-fenil-etil) -fenil] -3- {4- [6- (2-piridin-4-il-etil) -piridazin-3-il] naftalen-1-il} urea
- 30 1- [2-metoxi-5- (1-metil-ciclohexil) -fenil] -3- {4- [4- (1-metil-piperidin-4-ilsulfanil) -fenil] naftalen-1-il} urea
- 1- [2-metoxi-5- (1-metil-ciclopropil) -fenil] -3- [4- (2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-5-il) naftalen-1-il] urea
- 1- [2-metoxi-5- (2-metil-tetrahidro-furan-2-il) -fenil] -3- [4- (5-
- 35 -morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il) naftalen-1-il] urea
- 1- [2-metoxi-5- (3-trifluorometil-biciclo[1.1.1]pent-1-il) -fe-

- nil]-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea
 1-[3-terc-butil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-3-[4-(5-
 -morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)naftalen-1-il]urea
 1-[3-terc-butil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-3-{4-[6-(1-
 5 -metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea
 1-[3-terc-butil-5-(3-pirrolidin-1-il-prop-1-inil)-fenil]-3-
 -[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea
 1-[4-(6-imidazol-1-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-[2-
 -metoxi-5-(1-fenilciclopropil)-fenil]urea
 10 1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(4-tiomorfo-
 lin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea
 1-[5-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(2-morfolin-
 -4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea
 1-[5-(1-hidroximetil-ciclopropil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(4-
 15 -morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea
 1-[5-terc-butil-1-(2-dietilamino-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-pi-
 ridin-3-il]-3-{4-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-
 -il]naftalen-1-il}urea
 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(2-morfolin-
 20 -4-il-etoxi)naftalen-1-il]urea
 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-{4-[4-(4-metil-
 -piperazina-1-carbonil)-fenil]naftalen-1-il}urea
 1-[5-terc-butil-2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-{4-[6-
 -(1H-imidazol-2-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea
 25 1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(5-
 -piridin-4-ilmetil-piridin-2-il)naftalen-1-il]urea
 1-[5-terc-butil-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-3-{4-
 -[6-(2-piridin-4-il-etil)-piridazin-3-il]naftalen-1-il}urea
 1-[5-terc-butil-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etilamino)-fenil]-3-
 30 -{4-[4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-piperidin-1-il]naftalen-
 -1-il}urea
 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-{4-[5-(2-
 -pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2-il]naftalen-1-il}urea
 1-[5-terc-butil-2-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-
 35 -fenil]-3-[4-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-
 -il]urea

- 1-[5-terc-butil-3-(2-dietilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-3-{4-
- [4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]naftalen-1-il}urea
1-[5-terc-butil-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzofuran-7-il]-
-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea
5 1-[6-terc-butil-4-(2-dimetilamino-etil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-
benzo[1,4]oxazin-8-il]-3-{4-[6-(tiomorfolin-4-ilamino)-piri-
din-3-il]naftalen-1-il}urea
1-{5-terc-butil-2-metoxi-3-[2-(1-metil-piperidin-1-iloxi)-
-etil)-fenil]-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-
10 -il]urea
2-(4-terc-butil-2-{3-[4-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-
-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenoxi)-N-metil-acetamida
2-[4-terc-butil-2-(3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-
-piridin-3-il]naftalen-1-il}-ureido)-fenoxi]-acetamida
15 3-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-pirrolidin-1-ilmetil-pi-
ridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acrilamida
3-{3-terc-butil-5-[3-(4-{4-[2-(1-oxo-114-tiazolidin-3-il)-
-etil]-fenil}naftalen-1-il)-ureido]-fenil}-N,N-dimetil-pro-
pionamida
20 3-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-
-il}-benzamida
4-terc-butil-2-{3-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-
naftalen-1-il]-ureido}-benzamida
N-(4-terc-butil-2-{3-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)naf-
25 talen-1-il]-ureido}-fenil)-2-morfolin-4-il-acetamida
N-[3-terc-butil-5-(3-{4-[5-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piri-
din-2-il]naftalen-1-il}-ureido)-fenil]-2-morfolin-4-il-ace-
tamida
N-[4-terc-butil-2-(3-{4-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fe-
30 nil]naftalen-1-il}-ureido)-fenil]-acetamida
y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Todavía en otra realización de la invención se propor-
cionan los siguientes compuestos de la fórmula (II):

- 35 1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

- 1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)naftalen-1-il]urea;
5 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
10 1-(5-cloro-2,4-dimetoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-isopropil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
15 1-(5-sec-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoksi-3-propil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoximetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
20 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea;
25 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-fenil)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil]naftalen-1-il}urea;
30 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-{4-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-(4-{6-[(3-metoksi-propil)-metil-amino]-piridin-3-il}naftalen-1-il)urea;
35 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-imidazol-1-il)naftalen-1-il]urea;

- 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- [4- (4-morfolin-4-ilmetil-
-fenil) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 5 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- {4- [6- (3-metoksi-propilami-
no) -piridin-3-il] naftalen-1-il} urea;
- 1- (5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il) -3- [4- (6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-terc-butil-2-morfolin-4-il-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-il-
10 metil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il) -3- [4- (6-morfo-
lin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (6-terc-butil-2-cloro-3-metil-piridin-4-il) -3- [4- (6-tiomor-
folin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 15 1- [2-metoksi-5- (1-metil-ciclopropil) -fenil] -3- [4- (2-morfolin-
-4-ilmetil-pirimidin-5-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] -3- (3-
-trifluorometil-fenil) urea;
- 1- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] -3- (4-
20 -trifluorometoksi-fenil) urea;
- 1- [5- (1,1-dimetil-propil) -2-metoksi-fenil] -3- [4- (4-tiomorfo-
lin-4-ilmetil-fenil) naftalen-1-il] urea;
- 1- [5- (1,1-dimetil-propil) -2-metoksi-fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 25 1- [5- (1-ciano-ciclopropil) -2-metoksi-fenil] -3- [4- (2-morfolin-
-4-ilmetil-pirimidin-5-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (1H-pirazol-4-il) -fenil] -3- [4- (6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (2-metil-pirimidin-5-il) -fenil] -3- [4- (5-pi-
30 ridin-4-ilmetil-piridin-2-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (2-metil-pirimidin-5-il) -fenil] -3- [4- (6-
-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-2- (3-hidroxi-propil) -fenil] -3- [4- (6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 35 1- [5-terc-butil-2- (3-morfolin-4-il-3-oxo-propil) -fenil] -3- [4-
- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;

1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

2-[4-terc-butil-2-(3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-ureido)-fenoxi]-acetamida;

5 3-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-benzamida;

4-terc-butil-2-{3-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-naftalen-1-il]-ureido}-benzamida;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10 Todavía en otra realización adicional de la invención se proporcionan los siguientes compuestos de la fórmula (II):

1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

15 1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

20 1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-isopropil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-sec-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

25 1-(5-terc-butil-2-metoximetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

30 1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-(4-{6-[(3-metoxi-propil)-metil-amino]-piridin-3-il}naftalen-1-il)urea;

1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

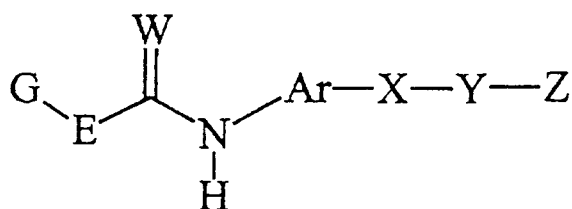
1-(5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

35 1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 5 1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida
 10 y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En todavía otro aspecto genérico de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (III):

15



20

(III)

en donde:

25

E es carbono o un grupo de heteroátomo elegido de -O-, -NH- y -S-;

G es:

30

un carbociclo C_{6-10} aromático o un carbociclo C_{3-10} no aromático, saturado o insaturado;

un heteroarilo de 6-14 miembros, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

35

un heterociclo monocíclico de 6-8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

O

un heterociclo bicíclico de 8-11 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;
en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

5

Ar es:

fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R_4 o R_5 ;

10

X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo o una a tres cadenas de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -amino, estando cada una ramificada o no ramificada;

arilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, bencimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo; estando cada uno opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a tres alquilos C_{1-4} , alcoxis C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos o mono- o di-(alquil C_{1-3} -amino)carbonilos, $NH_2C(O)$, alquil C_{1-6} - $S(O)_m$ o halógenos;

20

Y es:

un enlace o una cadena de carbonos C_{1-4} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, N o $S(O)_m$, y en donde Y está

30

35

opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, nitrilo, fenilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

5 Z es:

arilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo y piranilo,
 10 heterociclo seleccionado de tetrahidropirimidonilo, ciclohexanonilo, 2-oxa- ó 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, tetrahidropiranilo,
 15 tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, tiomorfolino-sulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, estando cada uno de los Z antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a tres halóge-
 20 nos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -carbonilos, aroílos, acilos C_{1-3} , oxos, hidroxis, piridinil-alquilos C_{1-3} , imidazolil-alquilos C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilos C_{1-3} , nitrilo-alquilos C_{1-3} , nitrilos, carboxis, fenilos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente
 25 sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} -S(O)_m o fenil-S(O)_m, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;
 30 o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres amino o amino-alquilos C_{1-3} , en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} , alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} , aroílo, acilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -S(O)_m- o aril-
 35 -alquil C_{0-3} -S(O)_m-, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados, fijado al grupo amino, está opcionalmente

sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} o alcoxis C_{1-6} ;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres arilos, heterociclos o heteroarilos según se describen aquí antes en
5 este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

o Z es hidroxilo, halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con acilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -al-
10 quilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, alcoxi C_{1-6} , acil C_{1-3} -amino, nitrilo-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-6} -S(O)_m y fenil-S(O)_m, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxilo o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

15

cada R_1 es, independientemente:

alquilo C_{1-10} , ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de
20 C están opcionalmente reemplazados, de manera independiente, por uno a tres cicloalquilos C_{3-10} , hidroxilo, oxos, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, pirrolidinilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, dioxolanilos, isoxazolilos o isotiazolilos;
25 estando cada uno de los antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalcanilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{5-8} , hidroxilo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o total-
30 mente halogenado, o $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino y mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo;

o R_1 es

ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi, estando cada uno opcionalmente parcial o
35 totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente

- halogenados, nitrilo, hidroxi-alquilo C_{1-3} o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH;
- 5 feniloxi o benciloxi, cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, nitrilo, hidroxi-alquilo C_{1-3} o arilo; o un análogo de un grupo cicloarilo de este tipo, en donde uno a
- 10 dos grupos metino del anillo están reemplazados por N; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenados y opcionalmente sustituidos con uno a tres
- 15 alquilos C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados, nitrilos, hidroxi-alquilos C_{1-3} o arilos; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH;
- 20 alqueno C_{3-10} , ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos C_{1-5} , ramificados o no ramificados, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos, es-
- 25 tando cada uno de los antes mencionados sustituido con uno a cinco halógenos, alquilos C_{1-6} , que están opcionalmente parcial o totalmente halogenados, ciclopropanilos, ciclobutanilos, ciclopentanilos, ciclohexanilos, cicloheptanilos, biciclopentanilos, biciclohexanilos y bicicloheptanilos, hidroxi,
- 30 nitrilo, alquiloxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino-carbonilo; estando el alqueno C_{3-10} , ramificado o no ramificado, interrumpido por uno o más heteroátomos elegidos de O,
- 35 N y $S(O)_m$; ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclohep-

tenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, en donde un grupo cicloalqueno de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ; oxo, nitrilo, halógeno;

- 5 sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados; o
cadena de carbonos de alquino C_{3-6} , ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados
10 por O, NH o $S(O)_m$ y en donde dicho grupo alquino está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, hidroxilo, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropirranilo, uno o más alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino,
15 piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

cada uno de R_2 , R_4 y R_5 es

- un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente
20 parcial o totalmente halogenado, acilo C_{1-6} , aroilo, alcoxi C_{1-4} ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo, alquil C_{1-3} - $S(O)_m$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo;
- 25 OR_6 , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, nitrilo, nitro, halógeno; o amino- $S(O)_m$ -, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo C_{1-6} o aril-alquilo C_{0-3} , o amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente,
30 con alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} , acilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} - $S(O)_m$ o aril-alquil C_{0-3} - $S(O)_m$ -, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados en este subpárrafo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo C_{1-6} o alcoxis C_{1-6} ;

35

cada uno de R_3 es, independientemente:

fenilo, naftilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, [1,3,4]oxadiazol, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo o indazolilo, cada uno de los antes mencionados
10 está opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos, naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como se han descrito aquí antes en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, en donde el resto
20 heterocíclico o heteroarilo es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-
25 -(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-5})amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo C_{1-5} , R_8 -alcoxi C_{1-5} , $R_9-C(O)$ -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-(alquil C_{1-5})amino;
30 un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentanopiridinilo, ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo, ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentano-

piridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolini-
 lo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ci-
 clohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo,
 ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanobencimidazo-
 5 lilo, ciclopentanobenzoxazolilo, ciclohexanobenzoxazolilo,
 ciclopentanoimidazolilo, ciclohexanoimidazolilo, ciclopenta-
 notienilo y ciclohexanotienilo; en donde el anillo de arilo
 condensado o el anillo de heteroarilo condensado está susti-
 tuido, independientemente, con cero a tres fenilos, naftilos,
 10 piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos,
 pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos,
 isoxazolilos, isotiazolilos, alquilo C_{1-6} que está opcional-
 mente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo,
 alquilo C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente
 15 halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocicli-
 coxi, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como
 se ha descrito antes aquí en este párrafo, nitro, amino,
 mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino,
 heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroa-
 20 rilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí anteriormen-
 te en este párrafo, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocar-
 bonilo, alquil $C_{1-4}-OC(O)$, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-
 alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} ,
 R_{12} -alquilo C_{1-5} , R_{13} -alcoxi C_{1-5} , $R_{14}-C(O)$ -alquilo C_{1-5} o R_{15} -
 25 -alquil $C_{1-5}(R_{16})N$;
 ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo,
 cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o biciclo-
 heptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmen-
 te halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres gru-
 30 pos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de
 este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo
 están reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, $>C=O$,
 $>C=S$ o NH;
 ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclohepte-
 35 nilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo,
 cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos

- alquilo C_{1-3} ;
 alquil C_{1-4} -fenil- $C(O)$ -alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} - $C(O)$ -alquilo C_{1-4}
 o alquil C_{1-4} -fenil- $S(O)_m$ -alquilo C_{1-4} ;
 alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ramificado o no ramificado, cada uno
 5 de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente haloge-
 nado u opcionalmente sustituido con R_{17} ;
 OR_{18} o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
 amino o mono- o di-(alquil C_{1-5})amino, opcionalmente sustitui-
 do con R_{19} ;
 10 $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$ o $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$,
 $R_{23}R_{24}NC(O)$ -alcoxi C_{1-3} o $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$;
 alqueno C_{2-6} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$;
 cadena de carbonos de alquino C_{2-6} , ramificada o no ramifi-
 cada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde
 15 uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados
 por O, NH, $S(O)_m$, y en donde dicho grupo alquino está
 opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a
 dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolino, piperi-
 dinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo,
 20 tetrazolilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustitui-
 dos con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino,
 piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo,
 tetrazolilo o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, opcionalmente
 sustituido con uno o más átomos de halógeno;
 25 acilo C_{1-6} o aroílo;

R_6 es un:

- alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y
 opcionalmente sustituido con R_{26} ;
 30 cada uno de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{19} , R_{25}
 y R_{26} es, independientemente:
 nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imi-
 dazolilo, piridinilo, tetrazolilo, amino o mono- o di-(alquil
 C_{1-3})amino, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
 35 cada uno de R_{11} y R_{16} es, independientemente:
 hidrógeno o alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente

halogenado;

R_{18} es, independientemente:

hidrógeno o un alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido, de manera independiente, con oxo o R_{25} ;

5 R_{20} es, independientemente:

alquilo C_{1-10} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;

R_{21} es, independientemente:

10 hidrógeno o alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

cada uno de R_{22} , R_{23} y R_{24} es, independientemente:

hidrógeno, alquilo C_{1-6} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente interrumpido por uno o más de O, N o S, estando también dicho alquilo C_{1-6}

15 opcionalmente sustituido, de forma independiente, con mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, fenilo, piridinilo, amino o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con mono- o di-(alquil C_{1-3})amino;

20 o R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico o heteroarilo;

m es 0, 1 ó 2;

W es O o S y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

25 En otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (III) según se describen inmediatamente antes, y en donde :

E es $-CH_2-$, $-NH-$ u $-O-$;

W es O;

30 y

G es:

fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahi-
35 dronaftilo, benzocicloheptanilo, benzocicloheptenilo, indani-
lo, indenilo;

piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinoílo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinoílo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo,
 5 benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolonilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzofuran-3-onilo, tetrahydrobenzopiraniilo, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo,
 10 cromóilo;
 oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfoxidilo, oxazolinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, tiazolinilo, imidazolinilo,
 15 tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahydroquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, tiomorfolino, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiraniilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo o ditianilo;
 en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de R_1 ,
 20 R_2 o R_3 .

Todavía en otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (III) según se describen inmediatamente antes, y en donde:

E es -NH-;

25

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxazolonilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo,
 30 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, indanilo, indenilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

35

Ar es:

naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_4 o R_5 ;

5

X es:

fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo; estando cada uno opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a tres alquilos C_{1-4} , alcoxis C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3} -amino)carbonilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ o halógenos;

15

Y es:

un enlace o

20 una cadena de carbonos C_{1-4} , saturada o insaturada, en donde uno o más de los átomos de C está opcionalmente reemplazado por O, N o $S(O)_m$, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, nitrilo, fenilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos

25

Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, piperazinilo, 30 pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, tetrahidropirimidonilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo, 35 tetrametileno-sulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-

- dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo-sulfoxidilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres nitrilos, alquilo
- 5 C₁₋₃, alcoxis C₁₋₃, mono- o di-(alquil C₁₋₃)aminos, CONH₂ u OH; o Z está opcionalmente sustituido con fenilo, heterociclo o heteroarilo según se describen aquí antes en este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃;
- 10 o Z es nitrilo, nitrilo-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₆-S(O)_m, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, acil C₁₋₃-amino, alcoxi C₁₋₄, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilo o amino mono- o di-sustituido con amino-alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃;
- 15 cada R₁ es, independientemente:
- alquilo C₁₋₆, ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, N o S(O)_m y en
- 20 donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalquilo C₃₋₆, oxos, fenilos, dioxolanilos, pirrolidinilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos; estando cada uno de los antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₃,
- 25 que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, hidroxilo, nitrilo y alcoxi C₁₋₃ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcio-
- 30 nalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁₋₃, opcionalmente parcial o totalmente halogenados, nitrilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₃ o fenilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están
- 35 reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, >C=O, >C=S o NH;

oxo;

cadena de carbonos de alquínilo C_{3-6} , ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados
5 por O, NH o $S(O)_m$, y en donde dicho grupo alquínilo está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, hidroxilo, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropirranilo, alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo,
10 piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, un mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

o

sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente
15 parcial o totalmente halogenados;

R_2 es, independientemente:

un alquilo C_{1-5} , ramificado o no ramificado, opcionalmente
20 parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroílo, alcoxi C_{1-4} ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo, alquil $C_{1-2}-S(O)_m$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo;
25 alcoxi C_{1-3} , hidroxilo, nitrilo, nitro, halógeno; o amino- $S(O)_m$ -, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo C_{1-3} o aril-alquilo C_{0-3} , o amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente,
30 con alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} , acilo C_{1-3} , alquil $C_{1-4}-S(O)_m$ - o aril-alquil $C_{0-3}-S(O)_m$ -, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados en este subpárrafo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-3} ;

35

R_3 es, independientemente:

fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol, pirazolilo, cada uno está opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos, naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como

5 se han descrito aquí antes en este párrafo, alquilo C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, oxo,

10 hidroxilo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterociclicoxi, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino,

15 heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, alquil C_{1-5} - $C(O)$ -alquilo C_{1-4} , mono- o di-alquil (C_{1-3})-amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-

20 alquil(C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo C_{1-5} , R_8 -alcoxi C_{1-5} , R_9 - $C(O)$ -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5})amino;

alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido

25 con R_{17} ;

OR_{18} o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;

amino o mono- o di-(alquil C_{1-5})amino, opcionalmente sustituido con R_{19} ;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$, $R_{23}R_{24}NC(O)$ -

30 -alcoxi C_{1-2} o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;

alqueno C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o

cadena de carbonos de alqueno C_{2-4} , ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno de los grupos metileno está opcionalmente reemplazado por

35 O y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfoli-

no, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; acilo C_{1-3} ; y

5 R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de imidazolilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo o piridinilo.

Todavía en otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (III) según se describen
10 inmediatamente antes, y en donde:

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolilo, indanilo, indolilo, indolinilo,
15 indolonilo o indolinonilo, en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es naftilo;
20

X es

fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo, estando cada uno
25 opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a tres alquilos C_{1-4} , alcoxis C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3} -amino)-carbonilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ o halógenos;

30 Y es:

un enlace o
una cadena de carbonos C_{1-4} , saturada o insaturada, en donde uno o más de los átomos de C está opcionalmente reemplazado
35 por O, N o S, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con nitrilo u oxo;

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo-sulfóxido, 5 piranilo, pirrolidinilo, fenilpiperazinilo, tetrahidropirani-
lo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, 2-oxa-5-aza-biciclo-
[2.2.1]heptanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sul-
foxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo o tetra-
hidropirimidonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente
10 sustituido con uno a dos alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} ; o
Z es hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , acil C_{1-3} -amino, alquil
 C_{1-3} -sulfonilo, nitrilo-alquilo C_{1-3} o amino mono- o di-susti-
tuido con alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ;

15 cada R_1 es, independientemente:

alquilo C_{1-5} , ramificado o no ramificado, opcionalmente par-
cial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C
están opcionalmente reemplazados por O, N o S(O)_m y en donde
20 dicho alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con oxo,
dioxolanilo, pirrolidinilo, furilo o fenilo, estando cada uno
opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilo
 C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
hidroxilo, nitrilo y alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial
25 o totalmente halogenado;
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo,
biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcio-
nalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente
30 parcial o totalmente halogenados, nitrilo, hidroxilo-alquilo
 C_{1-3} o fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo,
ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclo-
hexanilo, en donde un grupo metileno del anillo está reempla-
zado por O;
35 oxo;
alquinilo C_{2-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado,

- en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, hidroxilo, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropirranilo, alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-(alquil C_{1-3})-amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- 10 o sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-2} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

cada R_2 es, independientemente:

- 15 un alquilo C_{1-2} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, bromo, cloro, flúor, metoxicarbonilo, metilsulfonilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo;
- 20 o R_2 es mono- o di-acil C_{1-3} amino, amino- $S(O)_m$ - o $S(O)_m$ amino, en donde el átomo de N está mono- o di-sustituido con alquilo C_{1-3} o fenilo, nitrilo, nitro o amino;

cada R_3 es, independientemente:

- 25 fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol, pirazolilo, cada uno de los antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo C_{1-3} que están opcionalmente parcial o totalmente halogenados, halógeno, oxo, hidroxilo, nitrilo y alcoxi C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- 30 alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con R_{17} ;
- 35 OR_{18} o alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ; amino o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, opcionalmente sustitui-

do con R_{19} ;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$, $NH_2C(O)-$
metoxi o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;

alqueno C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o

5 alquino C_{2-4} sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
acilo C_{1-3} y

R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente morfoli-
no.

Todavía en una realización adicional de la invención se
10 proporcionan compuestos de la fórmula (III) según se descri-
ben inmediatamente antes, y en donde:

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, 2-naftilo, quinolinilo,
isoquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, indanilo, 5-indolilo,
15 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, benzooxazolilo,
2,3-dihidrobenzooxazol-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-
-ilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está
opcionalmente sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

20 Ar es 1-naftilo;

X es:

fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo,
25 piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

Y es:

un enlace o

30 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-$,
 $CH_2(CN)CH_2-NH-CH_2$ o $-NH-$;

Z es

35 morfolino, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, 2-
-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, alcoxi C_{1-3} fenilpiper-

zínilo, hidróxi, alquilo C_{1-3} , N,N-dialcóxi C_{1-3} -alquil C_{1-3} -amino, acil C_{1-3} -amino, alquil C_{1-3} -sulfonilo o nitrilo-alquilo C_{1-3} ;

5 cada R_1 es, independientemente:

alquilo C_{1-5} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados, de manera independiente, por O o N y en donde dicho
 10 alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con oxo, dioxolánilo, pirrolidinilo, furilo o fenilo, opcionalmente sustituido con alcóxi C_{1-3} ;
 ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentanilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo
 15 opcionalmente parcial o totalmente halogenados, nitrilo, hidroximetilo o fenilo; ó 2-tetrahidrofuranilo sustituido con metilo; o
 trimetilsililo;
 hidróxi o tetrahidropiran-2-ilóxi sustituido con propinilo;

20

R_2 es

un mono- o di-acil C_{1-3} -amino, amino- $S(O)_m$ - o $S(O)_m$ amino, en donde el átomo de N está mono- o di-sustituido con alquilo
 25 C_{1-3} o fenilo, bromo, cloro, flúor, nitrilo, nítro, amino, metilsulfonilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado o fenilsulfonilo;

cada R_3 es, independientemente:

30

fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol o pirazolilo, cada uno está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-2} que está opcionalmente parcial o totalmente
 35 halogenado;
 alquilo C_{1-3} o alcóxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente

parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con dietilamino;
 OR_{18} o alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ; amino o mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino, opcionalmente sustituido con R_{19} ;
 $CH_3C(O)NH-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$, $NH_2C(O)$ -metoxi o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
alquenilo C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o alquinilo C_{2-4} sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
10 acilo C_{1-2} ; y
 R_{23} y R_{24} son H, o R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente morfolino; y
 R_{26} es morfolino.

Todavía en una realización adicional de la invención se
15 proporcionan compuestos de la fórmula (III) según se describen inmediatamente antes, y en donde:

G es
fenilo, piridinilo, 5-indolilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-
20 [1,4]oxazin-8-ilo, benzooxazolilo, 2,3-dihidrobenzooxazol-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo ó 2-naftilo, en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

X es:
25 imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo;

Y es:
30 un enlace, $CH_2(CN)CH_2-NH-CH_2$, $-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$ o $-NH-$;

Z es morfolin-4-ilo, dioxolan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, metoxifenilpiperazinilo, hidroxilo, metilo, N,N-dimetoxietilamino,
35 acetilamino, metilsulfonilo o cianoetilo;

cada R_1 es, independientemente:

terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo, fenilo, tetrahidropiran-
-2-iloxipropinilo, hidroxipropinilo, trihalometilo, 2,2-di-
5 etilpropionilo o ciclohexanilo;

R_2 es cloro, nitro, amino, nitrilo, metilsulfonilamino,
diacetilamino, fenilsulfonilamino, N,N-di(metilsulfonil)ami-
no, metilsulfonilo o trihalometilsulfonilo;

10

R_3 es, independientemente:

metilo, alcoxi C_{1-3} , metoximetilo, hidroxipropilo, dimetilami-
no, alquil C_{1-4} -amino, $NH_2C(O)$ metoxi, acetilo, pirrolidinilo,
15 imidazolilo, pirazolilo, morfolino o morfolinocarbonilo.

En incluso todavía una realización adicional de la
invención se proporcionan compuestos de la fórmula (III)
según se describen inmediatamente antes, y en donde:

20

X es piridinilo.

Todavía en una realización incluso adicional de la
invención se proporcionan compuestos de la fórmula (III)
según se describen inmediatamente antes, y en donde:

25

el piridinilo está fijado a Ar a través de la posición
3-piridinilo.

Los siguientes son compuestos representativos de la
fórmula (III):

30

1-(4-terc-butil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-
naftalen-1-il]urea;

1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-
piperidin-1-il)naftalen-1-il]urea;

35

1-(6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

1-(4-difluorometoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-

- din-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[2-metoxi-5-(1-metil-1-fenil-etil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 5 éster 3-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamino)-propílico de ácido (5-terc-butil-2-metil-fenil)-carbámico;
 1-(6-terc-butil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 10 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)acetamida;
 1,3-bis-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
 15 1-(5-terc-butil-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-2-hidroxifenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(5-terc-butil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 20 1-(5-terc-butil-3-(2,3-dihidroxipropil)-2-hidroxifenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(2-p-toliloxi-5-trifluorometil-fenil)urea;
 25 1-[2-(2-metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-naftalen-1-il-urea;
 30 1-{5-terc-butil-2-metil-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-fenil}-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-{5-terc-butil-2-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-fenil}-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 35 1-(5-hidroximetil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-

- piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(2-metoxi-dibenzofuran-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
 -piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(2,5-di-terc-butyl-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
 5 din-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-[4-(6-morfo-
 lin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3-[4-(6-mor-
 folin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 10 1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-
 -ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-
 -(3-oxazol-5-il-fenil)urea;
 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-
 15 -(3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)urea;
 1-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
 metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 (4-terc-butyl-2-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-
 naftalen-1-il]-ureido}-fenil)amida de ácido furan-2-carbo-
 20 xílico;
 1-(2-metoxi-4-fenilamino-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
 -piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(5-metoxi-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
 din-3-il)naftalen-1-il]urea;
 25 1-(3-hidroxi-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
 din-3-il)naftalen-1-il]urea;
 N,N-dietil-4-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-
 -il)naftalen-1-il]-ureido}bencenosulfonamida;
 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
 30 metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-fenoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-
 -ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-[5-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-
 -4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 35 éster isopropílico de ácido 2-cloro-5-{3-[4-(6-morfolin-4-il-
 metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}benzoico;

- 1- (4-amino-3,5-dibromo-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-3- (3-hidroxi-prop-1-inil) -2-metil-fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 5 1- [5-terc-butil-2- (3-hidroxi-prop-1-inil) -fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- [5-terc-butil-3- (2,2-dimetil- [1,3]dioxolan-4-ilmetil) -2-metoksi-fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 10 1- [5-terc-butil-3- (2,3-dihidroxi-propil) -2-metoksi-fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-terc-butoxi-2-metoksi-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- [5- (1-ciano-ciclopropil) -2-metoksi-fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 15 1- [5-terc-butil-3- (2-dietilamino-etil) -2-metoksi-fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-terc-butil-2-metoksi-fenil) -3- [4- (6- [1,3]dioxolan-2-il-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 20 1- (5-terc-butil-2-pirrolidin-1-il-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-terc-butil-2-dimetilamino-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-terc-butil-2-propoxi-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 25 1- (5-terc-butil-2-metoksi-fenil) -3- [4- (6-hidroximetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (5-terc-butil-2-metoksi-fenil) -3- {4- [6- (2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil) -piridin-3-il] naftalen-1-il} urea;
- 30 2- (5-terc-butil-2-metoksi-fenil) -N- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] acetamida;
- 1- (2-metoksi-5-fenoksi-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 1- (3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-il) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) naftalen-1-il] urea;
- 35 1- (5-terc-butil-2-ciclopentiloxi-fenil) -3- [4- (6-morfolin-4-

- ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(3-piridin-3-il-
 -pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
 1-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
 5 -piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(2,4-dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
 -ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-
 -3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 10 1-(5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
 -ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-metil-piri-
 din-3-il)naftalen-1-il]urea;
 N-acetil-N-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{3-[4-(6-morfolin-
 15 -4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-aceta-
 mida;
 1-(6-terc-butil-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-
 oxazin-8-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naf-
 talen-1-il]urea;
 20 1-[6-terc-butil-4-(2-morfolin-4-il-etil)-3-oxo-3,4-dihidro-
 -2H-benzo[1,4]oxazin-8-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
 din-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(5-terc-butil-2-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
 -piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 25 1-(5-terc-butil-2-isopropoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
 metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 1-(5-terc-butil-2-imidazol-1-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
 -ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 N-(5-terc-butil-2-metoxi-4-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
 30 din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)metanosulfonamida;
 1-(5-terc-butil-3-etilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-
 -4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
 din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-bis(metanosulfon)ami-
 35 da;
 1-[5-terc-butil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-

- morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(2-metanosulfinil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(2-etanosulfinil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
5 1-[4-(6-{[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
10 N-[1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-acetamida;
1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-propionamida;
15 1-(5-terc-butil-2-metil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)urea;
20 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-isobutiramida;
2-(4-terc-butil-2-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenoxi)-acetamida;
1-(5-terc-butil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
25 1-(6-terc-butil-3-ciano-2-metoximetoxi-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(6-terc-butil-3-ciano-2-hidroxi-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
30 1-(5-terc-butil-3-ciano-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)urea;
1-(5-terc-butil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
35 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-isobutiramida;

117

- din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-bencenosulfonamida;
(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida de ácido etanosulfónico;
- 5 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
- 10 1-(5-terc-butil-2-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 15 (5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico;
N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-pirazin-2-il)metanosulfonamida;
- 20 1-[4-(6-{[bis-(2-ciano-etil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea};
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 25 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-tetrahidro-tiopiran-4-ilamino)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
- 30 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-{[(2-ciano-etil)-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
- 35 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metoximetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;

227
116

- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(2-morfolin-4-il-
-etilamino)-metil]-piridin-3-il}naftalen-1-il)urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metil-3-oxo-pi-
perazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
5 amida de ácido 1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-
-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilmetil)-piperidina-3-
-carboxílico;
amida de ácido 1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-
-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilmetil)-piperidina-4-
10 -carboxílico;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-114-tiomor-
folin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-
-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
15 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazin-1-
-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-{4-[6-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naf-
talen-1-il}-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-urea;
éster etílico de ácido 4-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-
20 -fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilmetil)-piperazina-
-1-carboxílico;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(2-piridin-3-il-
-etilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(tetrahidro-furan-3-
25 -ilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(2-ciano-etil)-pi-
ridin-3-ilmetil-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-
-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(2-metilsulfanil-
30 -etilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-biciclo-
[2.2.1]hept-5-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfo-
lin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
35 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(2-piperazin-1-il-
-etilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;

- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-pirimidin-2-il-
-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-piridin-2-il-
-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
5 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[4-(3-metoxi-fenil)-
-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(morfolina-4-car-
bonil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-tia-5-aza-biciclo-
10 [2.2.1]hept-5-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-
-pirazin-2-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-
-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
15 1-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-
-il}-piridin-2-il)acetamida;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
20 din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-N-metil-acetamida;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-2,2,2-trifluoro-ace-
tamida;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piriin-3-iloxi)-pi-
25 ridin-3-il]-naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piridin-3-ilamino)-
-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea;
éster 3-terc-butil-fenílico de ácido [4-(6-morfolin-4-ilme-
til-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-carbámico;
30 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metanosulfonamida y
sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Todavía en otra realización de la invención se propor-
cionan los siguientes compuestos de la fórmula (III):

35

1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-

449
120

- din-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida;
- 1-[5-terc-butil-3-(2,3-dihidro-propil)-2-hidroxi-fenil]-3-[4-
- 5 -(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-{5-terc-butil-2-metil-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-fenil}-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 10 talen-1-il]urea;
- 1-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 15 1-[5-terc-butil-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 20 -1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-3-(2,3-dihidroxi-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-(5-terc-butoxi-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
- 25 -piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-3-(2-dietilamino-etil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 30 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-[1,3]dioxolan-2-il-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-(5-terc-butil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-(5-terc-butil-2-dimetilamino-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 35 -ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-(5-terc-butil-2-propoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-

120
121

- piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-hidroximetil-piridin-
-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfo-
5 lin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il]urea;
1-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(2,4-dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
10 1-(5-terc-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-metil-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]urea;
N-acetil-N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-il-
15 metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida;
1-(6-terc-butil-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxa-
zin-8-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-
il]urea;
1-(5-terc-butil-2-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-pi-
20 ridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-isopropoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilme-
til-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-imidazol-1-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
25 1-(5-terc-butil-3-etilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-bis(metanosulfon)ami-
da;
30 1-[5-terc-butil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-
-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(2-metanosulfinil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[4-(6-{[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-
35 -naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea;
N-[1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-

121
122

- 1-il}-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-il]acetamida;
1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-propionamida;
5 1-(5-terc-butil-2-metil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)urea;
10 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-isobutiramida;
2-(4-terc-butil-2-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenoxi)-acetamida;
1-(5-terc-butil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
15 1-(5-terc-butil-3-ciano-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
20 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-bencenosulfonamida;
(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida de ácido etanosulfónico;
25 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
30 (5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico;
N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-pirazin-2-il)metanosulfonamida;
35 1-[4-(6-{[bis-(2-ciano-etil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-

122
123

- 121 -

- naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-ilme-
5 til-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-tetrahidro-tiopiran-4-ilamino)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
10 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-{[(2-ciano-etil)-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
15 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metoximetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
amida de ácido 1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-
20 -ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-114-tiomorfolin-4-il-metil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-
25 -morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(tetrahidro-furan-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
30 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-(6-{[(2-ciano-etil)-piridin-3-ilmetil-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
35 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;

- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[4-(3-metoxi-fenil)-
-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(morfolina-4-car-
bonil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea;
- 5 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-
-pirazin-2-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-
-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
10 -ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-
-il}-piridin-2-il)acetamida;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-N-metil-acetamida;
- 15 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-2,2,2-trifluoro-ace-
tamida;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piridin-3-iloxi)-pi-
ridin-3-il]-naftalen-1-il}urea;
- 20 éster 3-terc-butil-fenílico de ácido [4-(6-morfolin-4-ilme-
til-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-carbámico;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metanosulfonamida y
sus derivados farmacéuticamente aceptables.
- 25 Además de los compuestos antes mencionados, los si-
guientes compuestos proféticos de la fórmula (III) se pueden
preparar por los métodos generales descritos aquí más abajo:
- 1-(5-terc-butil-2-metilsulfanil-piridin-3-il)-3-[4-(6-mor-
30 folin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-cloro-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-
metil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metilamino-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
- 35 N-(5-terc-butil-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-
-naftalen-1-il]-ureido}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-metanosulfona-

124
125

mida;

amida de ácido 5-terc-butil-7-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-benzooxazol-2-carboxílico;

- 5 2-(5-terc-butil-7-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-benzooxazol-2-il)-acetamida;
5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-benzamida y
sus derivados farmacéuticamente aceptables.

- 10 Cualesquiera compuestos de esta invención que contengan uno o más átomos de carbono asimétricos se pueden producir en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas diastereoisómeras y diastereoisómeros individuales. Todas las formas isómeras de este tipo de estos
15 compuestos están expresamente incluidas en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede estar en la configuración R o S, o en una combinación de configuraciones.

- Algunos de los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (II) y (III) pueden existir en más de una forma tautómera. La
20 invención incluye la totalidad de tales tautómeros.

- Todos los términos tal como se utilizan en esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, deben entenderse en su significado ordinario tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₄" es un alquilo C₁₋₄ con
25 un oxígeno terminal tal como metoxi, etoxi, propoxi, pentoxi y hexoxi. Todos los grupos alquilo, alquenoilo y alquinoilo han de entenderse como ramificados o no ramificados en los casos en los que sea estructuralmente posible y a menos que se especifique de otro modo. Otras definiciones más específicas
30 son las siguientes:

El término "aroílo", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, ha de entenderse que significa "benzoílo" o "naftoílo".

- El término "carbociclo" ha de entenderse que significa
35 un radical hidrocarbonado alifático que contiene de tres a doce átomos de carbono. Carbociclos incluyen anillos de

hidrocarburos que contienen de tres a diez átomos de carbono. Estos carbociclos pueden ser sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos. Los sistemas de anillo no aromático pueden ser mono- o poli-insaturados. Carbociclos preferidos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-
5 pentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, cicloheptenilo, fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, naftilo, decahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzoci-
10 cloheptenilo. Determinados términos para cicloalquilo tales como ciclobutanilo y ciclobutilo deben utilizarse de manera intercambiable.

El término "heterociclo" se refiere a un radical heterociclo de 4-8 miembros (pero preferiblemente 5 ó 6
15 miembros) monocíclico no aromático o de 8-11 miembros bicíclico no aromático, estable, que puede estar saturado o insaturado. Cada heterociclo consiste en átomos de carbono y uno o más, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede
20 estar fijado por cualquier átomo del ciclo, lo que resulta en la creación de una estructura estable. A menos que se establezca de otro modo, los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo,
25 morfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirimidinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo,
30 dihidrooxazinilo, dihidropiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo, ditianilo ó 2-oxa- ó 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]-heptanilo.

El término "heteroarilo" ha de entenderse que significa un anillo monocíclico de 5-8 miembros o bíciclico de 8-11
35 miembros, aromático, que contiene 1-4 heteroátomos tales como N, O y S. A menos que se establezca de otro modo, heteroari-

126
127

los de este tipo incluyen: piridinilo, piridonilo, quinolini-
lo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinoólo, isoquinolinilo,
tetrahydroisoquinoólo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazini-
lo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofu-
5 ranilo, benzotiofenilo, benzopirazolilo, dihidrobenzofurani-
lo, dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolonilo, benzo[1,4]oxa-
zin-3-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, tetra-
hidrobenzopirranilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indo-
linonilo, ftalimidilo.

10 El término "heteroátomo", tal como se utiliza en esta
memoria, ha de entenderse que significa átomos distintos de
carbono tales como O, N, S y P.

El término "arilo", tal como se utiliza en esta memoria,
ha de entenderse que significa carbociclo aromático o hetero-
15 arilo según se define en esta memoria.

Términos que son análogos de los restos cíclicos
anteriores tales como ariloxi o heteroarilamina han de
entenderse que significan un arilo, heteroarilo, heterociclo
según se define anteriormente, fijado a su grupo respectivo.

20 Tal como se utiliza en esta memoria, "nitrógeno" y
"azufre" incluyen cualquier forma oxidada de nitrógeno y
azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

El término "halógeno", tal como se utiliza en la presen-
te memoria descriptiva, ha de entenderse que significa bromo,
25 cloro, flúor o yodo.

Los compuestos de la invención son sólo aquellos que se
contemplan como "químicamente estables", tal como se aprecia-
rá por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto
que tenga una "valencia libre" o un "carbanión" no son
30 compuestos contemplados por la invención.

La invención incluye derivados farmacéuticamente acep-
tables de compuestos de la fórmula (I), (Ia), (II) y (III).
Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a
cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable de un
35 compuesto de esta invención, o cualquier compuesto que, tras
la administración a un paciente, sea capaz de proporcionar

127
128

(directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, un metabolito farmacológicamente activo o un residuo farmacológicamente activo del mismo. Un metabolito farmacológicamente activo ha de entenderse que significa cualquier compuesto de la invención capaz de ser metabolizado enzimática o químicamente. Esto incluye, por ejemplo, compuestos derivados hidroxilados u oxidados de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III).

10 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfúrico, 15 tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfúrico y bencenosulfónico. Otros ácidos tales como ácido oxálico, aunque no sean farmacéuticamente aceptables por sí mismos, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como compuestos intermedios 20 para obtener los compuestos de esta invención y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo sodio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo magnesio), de amonio y de N-(alquilo C₁-C₄)₄⁺.

25 Además, los compuestos de esta invención incluyen profármacos y compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (II) y (III). Profármacos incluyen los compuestos que, tras una simple transformación química, se modifican para producir compuestos de la invención. Transformaciones químicas simples 30 incluyen hidrólisis, oxidación y reducción. Específicamente, cuando un profármaco de esta invención se administra a un paciente, el profármaco se puede transformar en un compuesto de la invención, impartiendo con ello el efecto farmacológico deseado.

35

METODOS DE USO

128.
129

De acuerdo con la invención se proporcionan métodos para utilizar los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (II) y (III). Los compuestos de la invención bloquean de manera eficaz la producción de citoquinas inflamatorias a partir de células. La inhibición de la producción de citoquinas es un medio atractivo para prevenir y tratar una diversidad de trastornos asociados con una producción en exceso de citoquinas, por ejemplo enfermedades y estados patológicos que implican una inflamación. Así, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de estados de este tipo. Estos abarcan enfermedades inflamatorias crónicas incluidas, pero no limitadas a osteoartritis, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedante, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus dependiente de insulina. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para tratar otros trastornos asociados con la actividad de niveles elevados de citoquinas proinflamatorias tales como respuestas a diversos agentes infecciosos y un cierto número de enfermedades de autoinmunidad tales como artritis reumatoide, síndrome del choque tóxico, diabetes y enfermedades inflamatorias del intestino no relacionadas con las anteriormente enumeradas se comentan en los Antecedentes de la invención.

Además, se espera que los compuestos de la invención, al ser inhibidores de la producción de citoquinas, bloqueen la expresión inducible de ciclooxigenasa (COX-2). La expresión de COX-2 ha demostrado ser incrementada por citoquinas, y se piensa que es la isoforma de la ciclooxigenasa responsable de la inflamación (M.K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1992, 89, 4888). Por consiguiente, sería de esperar que los presentes nuevos compuestos exhibieran una eficacia contra los trastornos actualmente tratados con inhibidores de COX tales como las NSAIDs familiares. Estos trastornos

429
130

incluyen el dolor agudo y crónico, así como síntomas de inflamación y enfermedad cardiovascular.

Tal como se comenta en los Antecedentes de la invención, IL-8 juega un papel en la afluencia de neutrófilos a sitios
5 de inflamación o lesión. Por lo tanto, todavía en un aspecto adicional de la invención, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas predominantemente por neutrófilos tales como apoplejía e infarto de miocardio, solos o después de una terapia trombo-
10 lítica, lesión térmica, síndrome del dolor respiratorio en adultos (ARDS), lesión múltiple de órganos secundaria al trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos del sistema nervioso central, hemodiálisis,
15 leucoferisis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrotizante.

Para el uso terapéutico, los compuestos de la invención se pueden administrar en cualquier forma de dosificación convencional de cualquier manera convencional. Vías de
20 administración incluyen, pero no se limitan a intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasinovial, por infusión, sublingual, transdermal, oral, tópica o por inhalación. Los modos de administración preferidos son oral e intravenoso.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar
25 solos o en combinación con coadyuvantes que refuerzan la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de composiciones farmacéuticas que los contienen en determinadas realizaciones, proporcionan una disolución o dispersión incrementada, aumentan la actividad inhibidora, proporcionan
30 una terapia adyuvante, y similares, incluidos otros ingredientes activos. Ventajosamente, terapias de combinación de este tipo utilizan dosificaciones menores de los productos terapéuticos convencionales, evitando así una posible toxicidad y efectos secundarios adversos que se producen
35 cuando esos agentes se utilizan como monoterapias. Los compuestos de la invención se pueden combinar físicamente con

los productos terapéuticos convencionales u otros adyuvantes en una sola composición farmacéutica. Ventajosamente, los compuestos se pueden administrar entonces juntos en una sola forma de dosificación. En algunas realizaciones, las composi-
5 ciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de compues-
tos de este tipo contienen al menos aproximadamente 5%, pero
más preferiblemente al menos aproximadamente 20% de un
compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III) (p/p), o
una combinación de los mismos. El porcentaje (p/p) óptimo de
10 un compuesto de la invención puede variar y está dentro de la
previsión de los expertos en la técnica. Alternativamente,
los compuestos se pueden administrar por separado (ya sea en
serie o en paralelo). La dosificación separada permite una
mayor flexibilidad en el regimen de dosificación.

15 Tal como se ha mencionado antes, formas de dosificación
de los compuestos de esta invención incluyen vehículos y
coadyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos por los
expertos ordinarios en la técnica. Estos vehículos y coadyu-
vantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores de iones,
20 alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del
suero, sustancias tampón, agua, sales o electrólitos o
sustancias basadas en celulosa. Formas de dosificación
preferidas incluyen comprimido, cápsula, caplet, líquido,
solución, suspensión, emulsión, pastillas, jarabe, polvo
25 reconstituible, gránulo, supositorio y parche transdermal.
Métodos para preparar formas de dosificación de este tipo son
conocidas (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich,
Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5°
ed., Lea y Febiger (1990)). Los niveles y requisitos de
30 dosificación son bien reconocidos en la técnica y se pueden
seleccionar por los expertos ordinarios en la técnica a
partir de métodos y técnicas disponibles, adecuados para un
paciente particular. En algunas realizaciones, los niveles de
dosificación oscilan de aproximadamente 1-1000 mg/dosis para
35 un paciente de 70 kg. A pesar de que puede ser suficiente una
dosis por día, se pueden administrar hasta 5 dosis por día.

Para dosis orales, se pueden requerir hasta 2000 mg/día. Como apreciará el experto en la técnica, se pueden requerir dosis inferiores o superiores dependiendo de factores particulares. Por ejemplo, los regímenes de dosificación y tratamiento
5 específicos dependerán de factores tales como el perfil de salud general del paciente, la gravedad y el curso del trastorno o disposición del paciente a los mismos y el juicio del médico que los esté tratando.

Con el fin de comprender más completamente esta inven-
10 ción, se recogen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son con el fin de ilustrar realizaciones preferidas de esta invención y no han de considerarse limitantes de modo alguno del alcance de la invención.

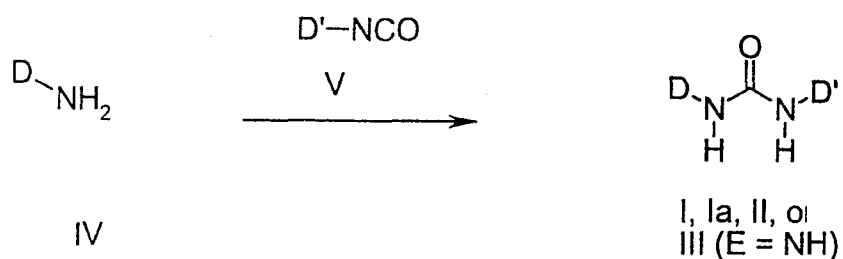
Los ejemplos que siguen son ilustrativos, tal como se
15 reconoce por un experto en la técnica, reactivos o condiciones particulares podrían modificarse según fuera necesario para compuestos individuales. Los materiales de partida utilizados en el esquema que figura a continuación están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente a partir
20 de materiales comercialmente disponibles por los expertos en la técnica.

METODOS DE SINTESIS GENERALES

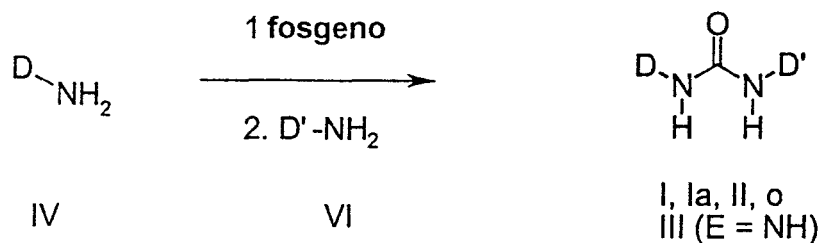
25 Los compuestos de la invención se pueden preparar por el método A, B ó C, según se ilustra en el Esquema I, preferiblemente por el método C. Se puede hacer referencia adicional a este respecto a la solicitud PCT número PCT/US99/29165, a las solicitudes provisionales de EE.UU. números 60/124.148 y
30 60/165.867, cada una de ellas incorporada en esta memoria como referencia en su totalidad.

Esquema I

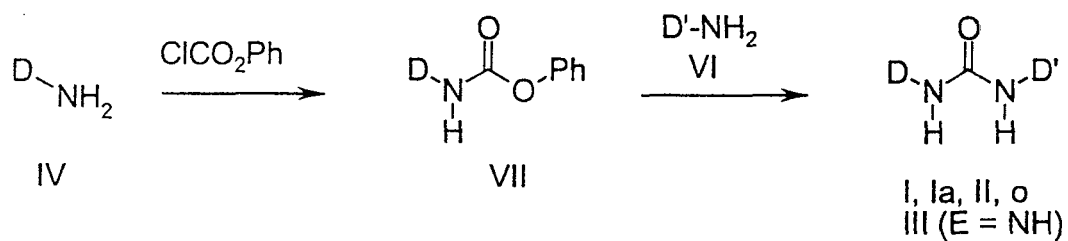
Método A



Método B



Método C



5

En los Métodos anteriores, D = Ar₁ (para compuestos de las fórmulas I y Ia) o G (para compuestos de la fórmula II o III); D' = Ar₂-X-Y-Z (o su precursor) para compuestos de las fórmulas I y Ia o Ar-X-Y-Z (o su precursor) para compuestos de las fórmulas II y III

10

En el Método A, una mezcla de una amina de la fórmula IV y un isocianato de la fórmula V se disuelve en un disolvente anhidro no prótico tal como THF, éter, tolueno, dioxano o acetato de etilo. El disolvente preferido es THF. La mezcla
5 se agita entre 0-45°C, preferiblemente a 25°C, durante 2-24 h, y se separan los componentes volátiles. La purificación del residuo por recristalización en un disolvente apropiado tal como acetato de etilo/hexanos, acetato de etilo/metanol, THF/éter de petróleo, etanol/agua o por cromatografía en gel
10 de sílice utilizando, por ejemplo, hexanos y acetato de etilo como eluyentes, proporciona el producto de la fórmula I, Ia, II o III (E = NH).

En el Método B, una amina de la fórmula IV se disuelve en un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno,
15 cloroformo o dicloroetano. El disolvente preferido es cloruro de metileno. La mezcla se diluye con un álcali acuoso tal como bicarbonato de sodio o carbonato de potasio, se enfría en un baño de hielo y se añade fosgeno. La mezcla se agita vigorosamente durante 5-30 min, siendo preferibles 10 min. La
20 capa orgánica se seca con agentes tales como MgSO₄ o Na₂SO₄ y los componentes volátiles se separan para proporcionar el correspondiente isocianato, D-N=C=O. El isocianato y la amina VI se mezclan en un disolvente anhidro no prótico tal como THF, éter, tolueno, dioxano, cloruro de metileno o acetato de
25 etilo. El disolvente preferido es THF. La mezcla se agita entre 0-45°C, preferiblemente a 25°C, durante 2-24 h, y se separan los componentes volátiles. La purificación del residuo por cristalización o por cromatografía en gel de sílice, tal como antes, proporciona el producto de la fórmula
30 I, Ia, II o III (E =NH).

El isocianato requerido también se puede preparar a partir del ácido carboxílico D-CO₂H por reacción con un cloroformiato tal como cloroformiato de etilo, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente
35 adecuado tal como THF, a aproximadamente 0°C. El anhídrido mixto resultante se trata con una solución acuosa de azida de

sodio. El calentamiento de una solución de la azida de acilo resultante en un disolvente adecuado tal como tolueno, aproximadamente a reflujo, da como resultado una reacción de transposición de Curtius, proporcionando el isocianato

5 D-N=C=O in situ.

En el Método C, una amina de la fórmula IV se disuelve en un disolvente adecuado tal como un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano. El disolvente preferido es cloruro de metileno. Se puede añadir
10 una base adecuada tal como trietilamina, seguido de cloroformiato de fenilo. La mezcla se agita entre 0-85°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 2-24 h, y los componentes volátiles se separan proporcionando el carbamato VII. El carbamato y la amina VI se mezclan en un disolvente
15 anhidro no prótico tal como THF, éter, tolueno, dioxano, cloruro de metileno o acetato de etilo. El disolvente preferido es THF. La mezcla se agita entre 0-110°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 2-24 h y se separan los componentes volátiles. La purificación del
20 residuo como antes proporciona el producto de la fórmula I, Ia, II o III (E = NH). Este Método también se puede emplear en el sentido inverso, es decir el carbamato se puede formar a partir de D'-NH₂, y este carbamato se puede hacer reaccionar con la amina D-NH₂. El Ejemplo 37 ilustra la síntesis de
25 un compuesto de la fórmula III en que E es -O-, y el Ejemplo 38 ilustra la síntesis de un compuesto de la fórmula III, en la que E es -CH₂-.

El método utilizado para producir aminas de la fórmula IV dependerá de la naturaleza del grupo D deseado. En
30 general, se pueden preparar compuestos intermedios de la fórmula IV por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos métodos generales están ilustrados en los esquemas que figuran más abajo. Los compuestos D'-NCO o D'-NH₂ en el Esquema I pueden estar comercialmente disponi-
35 bles, o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Si D' es un precursor de Ar₂-X-Y-Z o

Ar-X-Y-Z, el producto final deseado de la fórmula I, Ia, II o III se puede construir por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos ilustrativos están contenidos en la sección Ejemplos de síntesis que figura más abajo.

- 5 Aminopirazoles deseados de la fórmula XV, para uso en la preparación de compuestos de la fórmula I o Ia, se pueden preparar según se describe en el Esquema II. Una hidrazina de la fórmula X, que porta el sustituyente R₃, se puede preparar por el Método D o E. En el Método D, un bromuro de arilo de
- 10 la fórmula VIII se disuelve en un disolvente inerte no prótico tal como THF, 1,4-dioxano o dietiléter, y se enfría hasta una temperatura baja bajo una atmósfera inerte. La temperatura preferida para la solución es -77°C. Se añade gota a gota una base fuerte disuelta en un disolvente inerte
- 15 no prótico tal como hexanos, THF o éter, al tiempo que se mantiene una temperatura de reacción por debajo de 0°C y, preferiblemente, por debajo de -60°C. Las base preferidas son reactivos de alquil-litio, y el más preferido es sec-butil-litio. Después de la adición de la base, la mezcla de
- 20 reacción se agita durante un período de tiempo entre treinta y noventa min, o hasta que se haya consumido todo el bromuro de arilo de partida. Se añade un exceso de azodicarboxilato de dialquilo al tiempo que se mantiene una temperatura de reacción por debajo de 0°C y, preferiblemente, por debajo de
- 25 -60°C. El azodicarboxilato de dialquilo preferido es azodicarboxilato de di-terc-butilo. La reacción se agita a temperaturas frías y se calienta hasta la temperatura ambiente después de 0,5 h a 2 h. La reacción se enfría bruscamente con la adición de agua y el producto se extrae en un disolvente
- 30 no prótico tal como acetato de etilo, dietiléter o cloroformo. Las capas orgánicas se secan con agentes tales como MgSO₄ o Na₂SO₄ y se separan los componentes volátiles. El residuo se disuelve en disolventes próticos tales como metanol o isopropanol, se enfría, preferiblemente hasta 0-5°C, y se trata
- 35 con un ácido. Acidos preferidos son clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y trifluoroacético. El más preferido es ácido

- 135 -

clorhídrico en forma gaseosa. Después de la adición de ácido en exceso, la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente hasta que se haya consumido todo el material de partida. Después del enfriamiento, el producto sal de 5 aril-hidrazina de la fórmula X se filtra y seca.

10

15

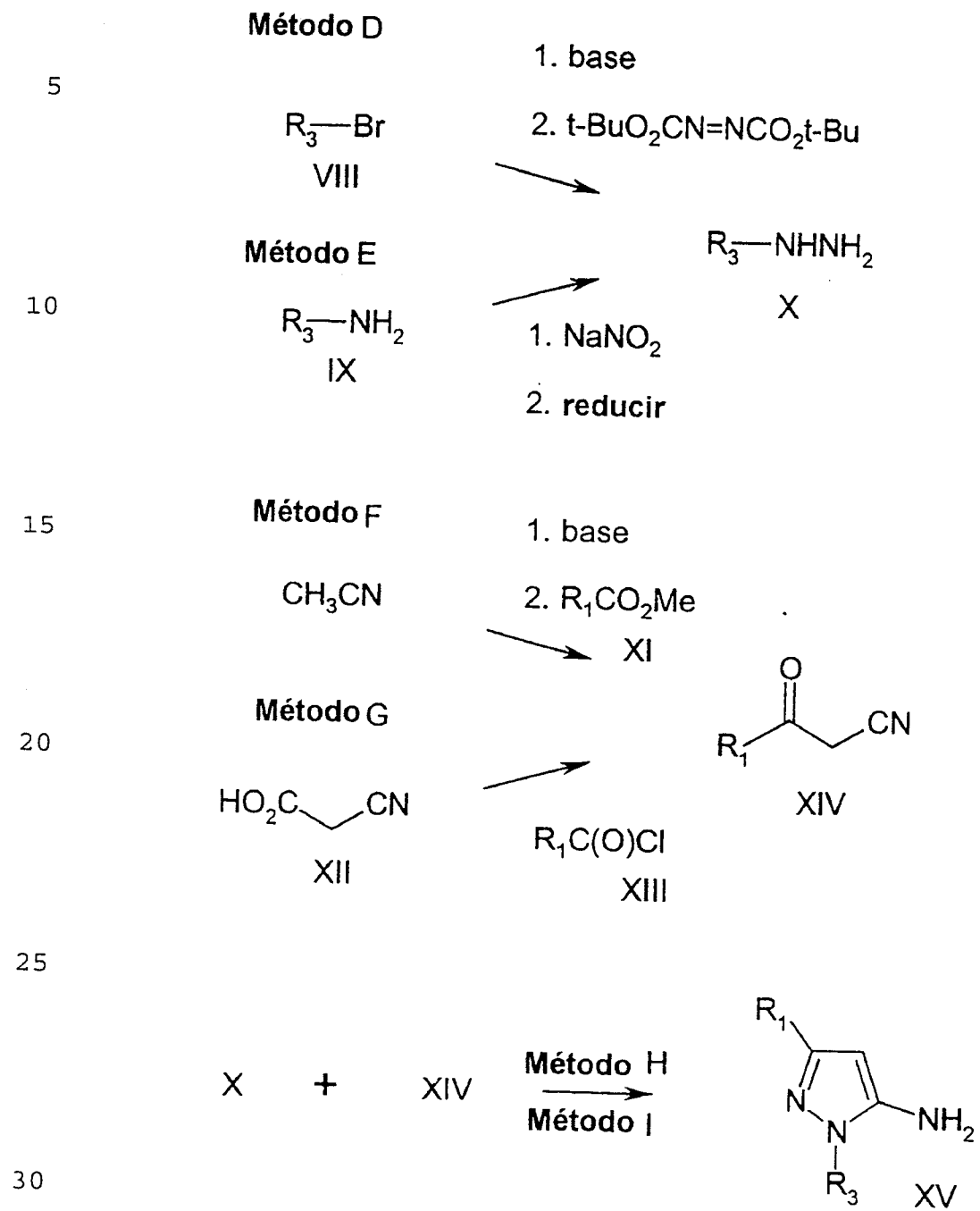
20

25

30

35

Esquema II



En el Método E, una arilamina que porta R_3 (IX) se
35 disuelve en un ácido acuoso concentrado tal como clorhídrico,
bromhídrico o sulfúrico y se enfría hasta temperaturas del

baño de hielo. El ácido más preferido es clorhídrico con concentraciones entre 3-8 N, siendo la concentración más preferida de 6 N. Un reactivo nitrosante en agua se añade gota a gota al tiempo que se mantiene una temperatura fría.

- 5 La temperatura preferida es 0-5°C. El reactivo preferido es nitrito de sodio. La reacción se agita entre 10-90 min y se añade un agente reductor al tiempo que se mantienen temperaturas frías. La temperatura preferida es 0-5°C.

- 10 Agentes reductores incluyen zinc, hierro, yoduro de samario y cloruro de estaño(II). El agente más preferido es cloruro de estaño(II) disuelto en ácido clorhídrico acuoso con una concentración de 3-8 N, siendo una concentración más preferida de 6 N. La reacción se agita entre 0,5-3 h y se enfría bruscamente con un álcali hasta un pH de 12-14.
- 15 Reactivos alcalinos incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de calcio. El reactivo alcalino más preferido es hidróxido de potasio. La solución acuosa se extrae con un disolvente orgánico no prótico tal como dietiléter, cloroformo, acetato de etilo y
- 20 cloruro de metileno. Las capas orgánicas se secan con agentes tales como $MgSO_4$ y Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan para proporcionar la aril-hidrazina (X) con la que se puede proseguir sin purificación adicional.

- Un β -cetonitrilo que porta R_1 (XIV) se puede preparar
- 25 por el Método F o G. En el Método F, un hidruro de metal tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de litio se suspende en un disolvente anhidro, inerte y no prótico tal como dietiléter, THF y dioxano, a temperaturas entre 35-85°C. El hidruro de metal más preferido es hidruro de sodio, y el
- 30 disolvente más preferido es THF a una temperatura de 75°C. Un éster alquílico, preferiblemente un éster metílico (XI), y acetonitrilo se disuelven en un disolvente anhidro, inerte y no prótico tal como dietiléter, THF o dioxano y se añade gota a gota a la suspensión de hidruro de metal. El disolvente
- 35 preferido es THF. La mezcla se mantiene a temperaturas elevadas entre 3-24 h, se enfría hasta la temperatura ambiente y

se diluye con un disolvente no prótico y ácido acuoso. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan para proporcionar el β -cetonitrilo (XIV) que se
5 podría utilizar sin purificación adicional.

Alternativamente, después del Método G, una solución de una base fuerte tal como reactivos de alquil-litio o reactivos de amida de metal tales como n-butil-litio, sec-butil-litio, metil-litio y diisopropilamida de litio se enfría por
10 debajo de 0°C en un disolvente anhidro, inerte no prótico tal como dietiléter, THF y dioxano. La base preferida es n-butil-litio, el disolvente preferido es THF y la temperatura preferida es -77°C . Una solución de ácido cianoacético (XII) en un disolvente anhidro, inerte y no prótico tal como
15 dietiléter, THF y dioxano y, lo más preferiblemente, THF, se añade gota a gota al tiempo que se mantiene a una temperatura de reacción por debajo de 0°C y, preferiblemente, a -77°C . La reacción se agita entre 10-45 min al tiempo que se calienta hasta 0°C . La solución del dianión de ácido cianoacético se
20 enfría hasta temperaturas por debajo de -25°C y, preferiblemente, a -77°C . Se añade un cloruro de ácido alquílico (XIII) disuelto en un disolvente anhidro, inerte y no prótico tal como dietiléter, THF, dioxano y, lo más preferiblemente, THF. La mezcla de reacción se calienta hasta 0°C entre 10-30 min
25 y se enfría bruscamente con ácido acuoso. El producto se extrae con un disolvente orgánico tal como cloroformo, acetato de etilo, éter y cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secan con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan para proporcionar el β -cetonitrilo (XIV) que se podría utilizar sin
30 purificación adicional.

El aminopirazol (XV) deseado se puede preparar por el Método H o I. En el Método H, aril-hidrazina X y β -cetonitrilo XIV se mezclan en un disolvente orgánico tal como
35 tolueno, etanol, iso-propanol o t-butanol. El disolvente preferido es etanol. Se añade un ácido tal como ácido

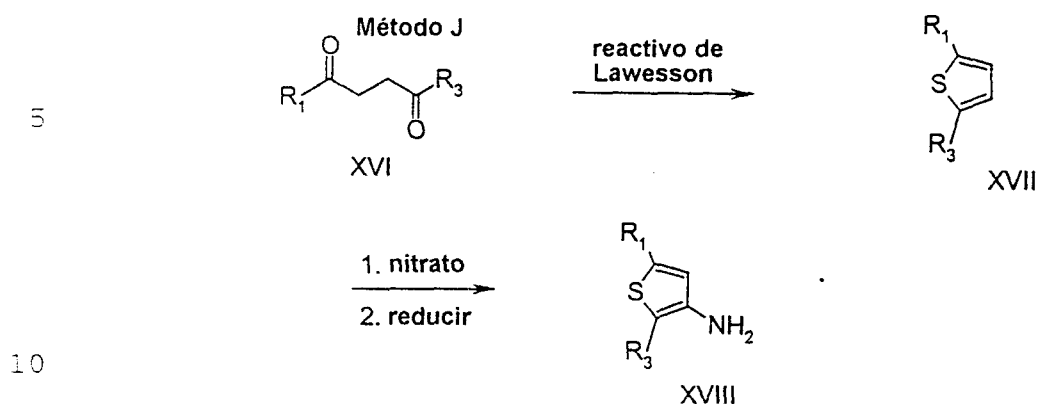
clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico o ácido sulfúrico. El ácido preferido es ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta hasta temperaturas entre 50-100°C, preferiblemente a 80°C, durante 10-24 h y se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluye con un disolvente orgánico no prótico tal como acetato de etilo, éter, cloroformo, cloruro de metileno y se lava con un álcali acuoso tal como bicarbonato de sodio y carbonato de potasio. La capa orgánica se seca con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 , y los componentes volátiles se separan para proporcionar un residuo que se purifica por recristalización o cromatografía en gel de sílice utilizando hexanos y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones ricas en producto se recogen y los componentes volátiles se separan para proporcionar el aminopirazol (XV) deseado.

Alternativamente, utilizando el Método I, aril-hidrazina X y β -cetonitrilo XIV se mezclan en un disolvente orgánico tal como tolueno, etanol, iso-propanol o t-butanol. El disolvente preferido es tolueno. La mezcla se calienta a temperaturas de reflujo durante 3-24 h con la separación azeotrópica de agua y se elabora según se describe antes, proporcionando el aminopirazol XV.

La síntesis de otros aminoheterociclos deseados que se pueden utilizar en la preparación de compuestos de la fórmula I o Ia se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica y descritos en la bibliografía. Los ejemplos que siguen en los Esquemas III-XV son ilustrativos y, según se reconoce por un experto en la técnica, se podrían modificar reactivos o condiciones particulares según se necesite para componentes individuales. Compuestos intermedios utilizados en los esquemas que figuran más abajo son comercialmente disponibles o se preparan fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles por los expertos en la técnica.

Una síntesis general para los aminotiofenos deseados se ilustra en el Esquema III, Método J.

Esquema III



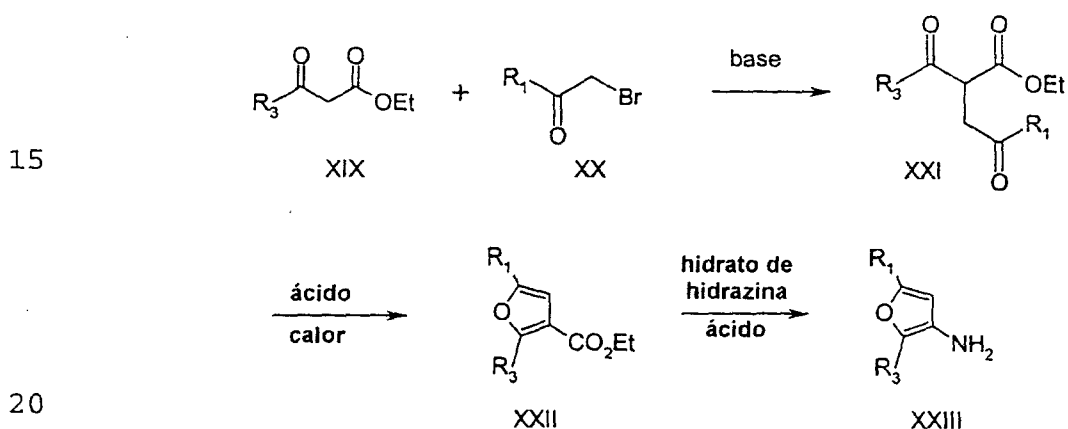
Una mezcla de 1-aril-5-alquil-butano-1,4-diona (XVI) y
 15 un reactivo sulfatante tal como reactivo de Lawesson o
 sulfuro fosforoso (V), preferiblemente reactivo de Lawesson,
 se disuelve en un disolvente anhidro no prótico tal como
 tolueno, THF y dioxano. El disolvente preferido es tolueno.
 La mezcla se calienta a temperaturas elevadas y, preferible-
 20 mente, a una temperatura de reflujo del disolvente durante 1-
 -10 h. Los componentes volátiles se separan y el residuo se
 purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando
 hexanos y acetato de etilo como eluyente. Las fracciones
 ricas en producto se recogen, y los componentes volátiles se
 25 separan para proporcionar el tiofeno XVII sustituido.

Una mezcla de tiofenos XVII sustituidos se disuelve en
 un disolvente tal como anhídrido acético o ácido acético. El
 disolvente preferido es anhídrido acético. La mezcla se
 enfría hasta 0-30°C y, preferiblemente, hasta -10°C. Se añade
 30 una solución de ácido nítrico concentrado en un disolvente
 tal como anhídrido acético o ácido acético, siendo el disol-
 vente preferido anhídrido acético, al tiempo que se enfría
 hasta 0-30°C y, preferiblemente, hasta -10°C. La mezcla se
 agita entre 10-120 min, se vierte sobre hielo y se extrae con
 35 un disolvente no prótico tal como dietiléter, cloroformo,
 acetato de etilo o cloruro de metileno. Los extractos

- orgánicos se lavan con álcali acuoso, se secan con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando hexanos y acetato de etilo como eluyentes.
- 5 Las fracciones ricas en producto se recogen y los componentes volátiles se separan para proporcionar el 2-aril-5-alquil-3-nitrotiofeno. El 2-aril-5-alquil-3-nitrotiofeno se reduce mediante metales tales como hierro, estaño y zinc, o hidrogenación catalítica. Las condiciones de reducción preferidas
- 10 son hierro en ácido acético a temperaturas entre 50-110°C y, preferiblemente, a 100°C durante 5-30 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluye con agua, se neutraliza con álcali tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o bicarbonato de
- 15 sodio, y se extrae con un disolvente no prótico tal como dietiléter, acetato de etilo o cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan con agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan para proporcionar el aminotiofeno XVIII deseado.
- 20 El Esquema IV esboza un esquema general para los aminofuranos deseados, según se describe por Stevenson et al. (J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 2525). Un aroilacetato de etilo (XIX) se disuelve en un disolvente no prótico tal como éter o THF, y se trata con una base fuerte tal como sodio, etóxido
- 25 de sodio o hidruro de sodio, y el anión se hace reaccionar con una bromometil-alquilcetona (XX) a bajas temperaturas tal como 0°C. Después de agitar la reacción hasta que no quede nada de material de partida, se vierte sobre agua fría y se extrae con un disolvente no prótico. Los extractos reunidos
- 30 se secan con agentes tales como MgSO_4 o Na_2SO_4 . El diceto-éster (XXI) se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por destilación o cromatografía en gel de sílice. El diceto-éster en un disolvente prótico tal como etanol se calienta en presencia de un ácido mineral tal como sulfúrico
- 35 o clorhídrico durante 5-10 h y se extrae con un disolvente no prótico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales

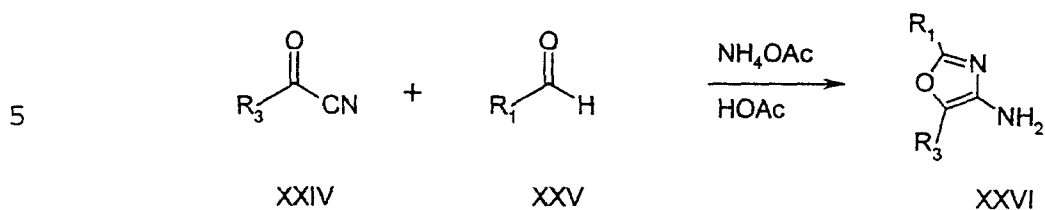
como MgSO_4 o Na_2SO_4 . El furano-éster (XXII) se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por destilación o cromatografía en gel de sílice. El furano-éster en un disolvente prótico tal como etanol se trata con hidrato de hidrazina y la mezcla se calienta durante 2-5 días. La hidrazida se aísla como antes y se trata con ácido fórmico caliente, y la furano-amina (XXIII) resultante se purifica por destilación o por cromatografía en gel de sílice.

10 Esquema IV



La síntesis de 4-aminooxazoles sustituidos se puede conseguir análogamente a un proceso descrito por Lakhan et al. (J. Het. Chem., 1988, 25, 1413) e ilustrado en el Esquema V. Una mezcla de cianuro de aroílo (XXIV), aldehído (XXV) y acetato de amonio anhidro en ácido acético se calienta a 100-110°C durante 3-6 h, se enfría hasta la temperatura ambiente y se enfría bruscamente con agua. La extracción por parte de un disolvente no prótico proporciona el producto XXVI que se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

Esquema V



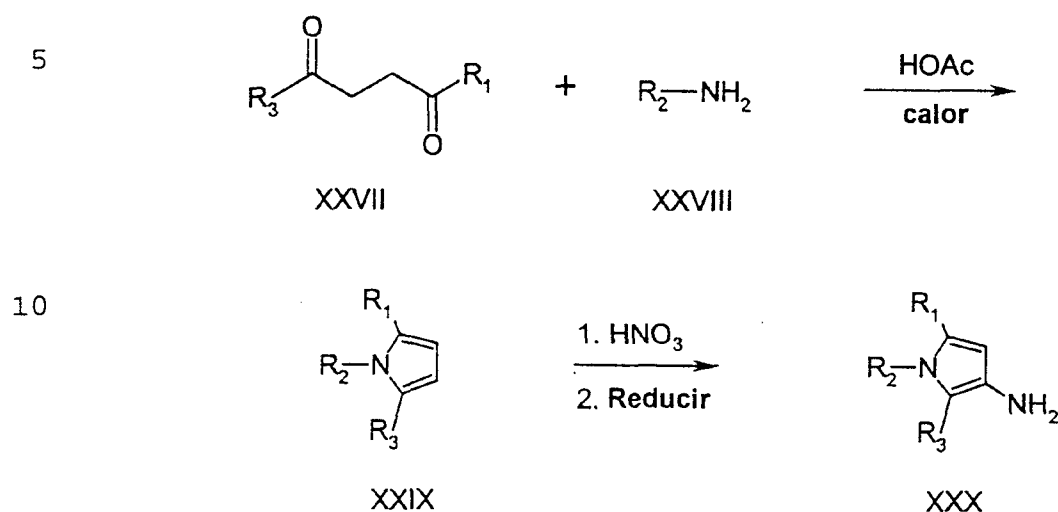
10 La síntesis de 3-aminopirroles sustituidos (XXX) se
puede conseguir de una manera análoga a Aiello et al., J.
Chem. Soc. Perkins Trans. I, 1981, 1. Esto se esboza en el
Esquema VI. Una mezcla de arildioxoalcano (XXVII) y amina
15 (XXVIII) en ácido acético se calienta a 100-110°C durante 3-
-6 h y se elabora de la manera usual. El producto (XXIX) en
ácido acético se trata con un agente nitrante tal como ácido
nítrico y nitrato de potasio en ácido sulfúrico concentrado.
La mezcla se vierte sobre agua fría y se extrae con un
disolvente no prótico. Los extractos reunidos se secan con
20 agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 . La separación de los
componentes volátiles proporciona el nitro-pirrol que se
puede trasladar sin purificación adicional o purificar por
recristalización o cromatografía en gel de sílice. El nitro-
-pirrol se reduce a la amina con hierro en ácido acético o
25 por hidrogenación catalítica utilizando paladio sobre carbono
activado. El aminopirrol (XXX) se puede trasladar sin
purificación adicional o purificar por recristalización o
cromatografía en gel de sílice.

30

35

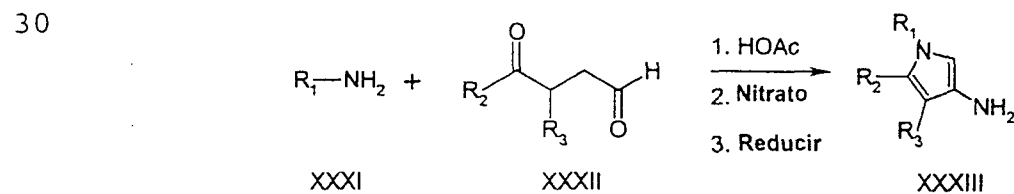
~~145~~
146

Esquema VI



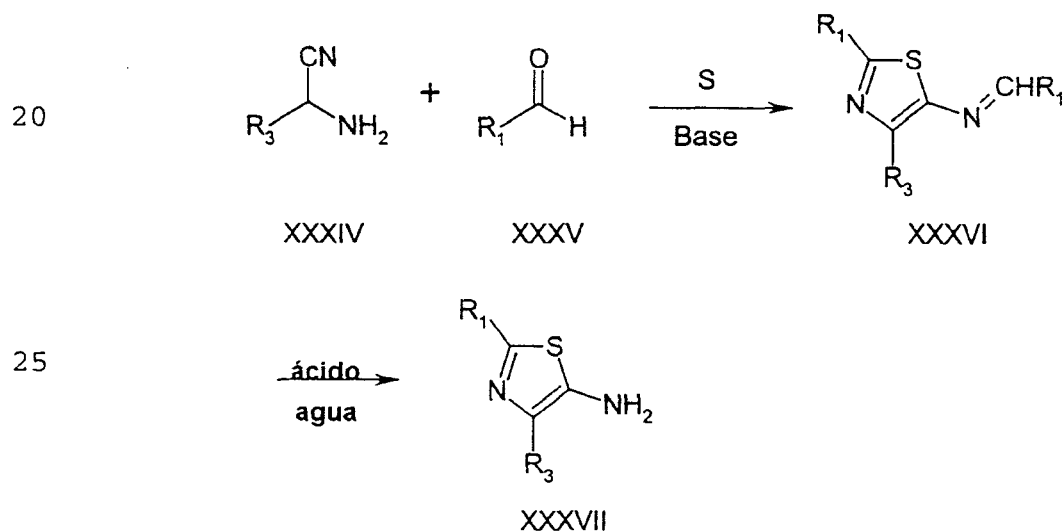
De una manera análoga, una mezcla de la amina XXXI y 3-
 -aril-2,5-dioxoalcano (XXXII) en ácido acético se calienta
 entre 80-110°C durante 2-24 h. La reacción se diluye con agua
 20 y se extrae con un disolvente orgánico. Los extractos
 reunidos se secan con agentes tales como MgSO₄ o Na₂SO₄ y los
 componentes volátiles se separan. El pirrol resultante se
 trata con un agente nitrante y, subsiguientemente, se reduce
 a XXXIII tal como se describe antes. El producto se puede
 25 trasladar sin purificación adicional o purificar por recrís-
 talización o cromatografía en gel de sílice. Este proceso se
 ilustra en el Esquema VII.

Esquema VII



5-aminotiazoles sustituidos (XXXVII) se pueden preparar de una manera análoga a Gerwald et al., J. Prakt. Chem. 1973, 315, 539. Tal como se ilustra en el Esquema VIII, a una mezcla de aminocianuro XXXIV, aldehído XXXV y azufre en un disolvente anhidro tal como etanol y metanol se añade gota a gota una base tal como trietilamina. La mezcla se calienta a 50°C durante 1-3 h. La mezcla se enfría y el azufre en exceso se separa. Se añade ácido acético para neutralizar la mezcla y se recoge el sólido. La imina XXXVI se trata con ácido tal como ácido clorhídrico y toluenosulfónico en agua y un disolvente orgánico. Después de que se ha consumido el material de partida, la reacción se elabora y el producto XXXVII se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

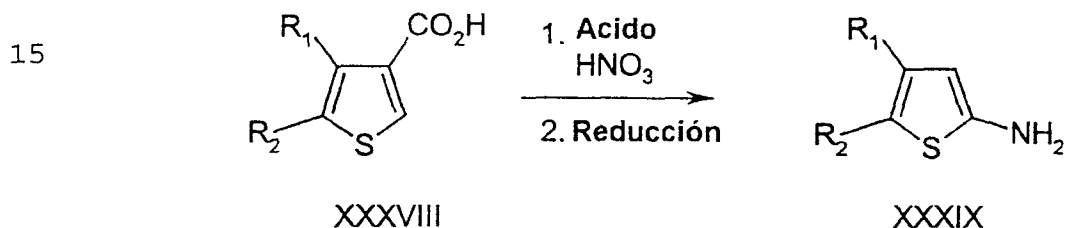
Esquema VIII



30 Una síntesis de 2-aminotiofenos sustituidos (XXXIX), análoga a un proceso descrito por Gerwald et al. (J. Prakt. Chem., 1973, 315, 539) se ilustra en el Esquema IX. Una mezcla de ácido tiofeno-3-carboxílico disustituido (XXXVIII) en un disolvente prótico tal como ácido acético a una temperatura de 0-50°C se trata con un agente nitrante como ácido

nítrico o nitrato de potasio en ácido sulfúrico concentrado. Después de haberse consumido el material de partida, la reacción se vierte sobre hielo y el producto se extrae con un disolvente no prótico. Los extractos reunidos se secan con
5 agentes tales como MgSO_4 y Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan. El nitrotiofeno se reduce a la amina con hierro en ácido acético o por hidrogenación catalítica utilizando paladio sobre carbono activado. El aminotiofeno se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recris-
10 talización o cromatografía en gel de sílice.

Esquema IX

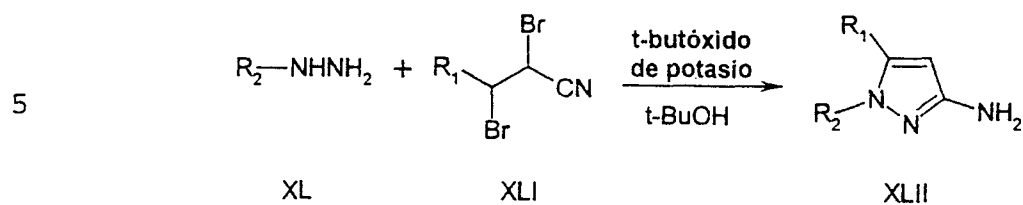


20

3-aminopirazoles 1,5-disustituidos (XLII) se pueden preparar tal como se muestra en el Esquema X, de una manera análoga al proceso descrito por Ege et al. (J. Het. Chem.,
25 1982, 19, 1267). Se añade potasio a t-butanol anhidro, y la mezcla se enfría hasta 5°C . Se añade hidrazina XL, seguido de cianodibromoalcano XLI. La mezcla se calienta a temperaturas de reflujo durante 3-10 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y se vierte sobre hielo/agua. El
30 producto se extrae con un disolvente orgánico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como MgSO_4 o Na_2SO_4 y los componentes volátiles se separan. El producto XLII se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recris-
talización o cromatografía en gel de sílice.

35

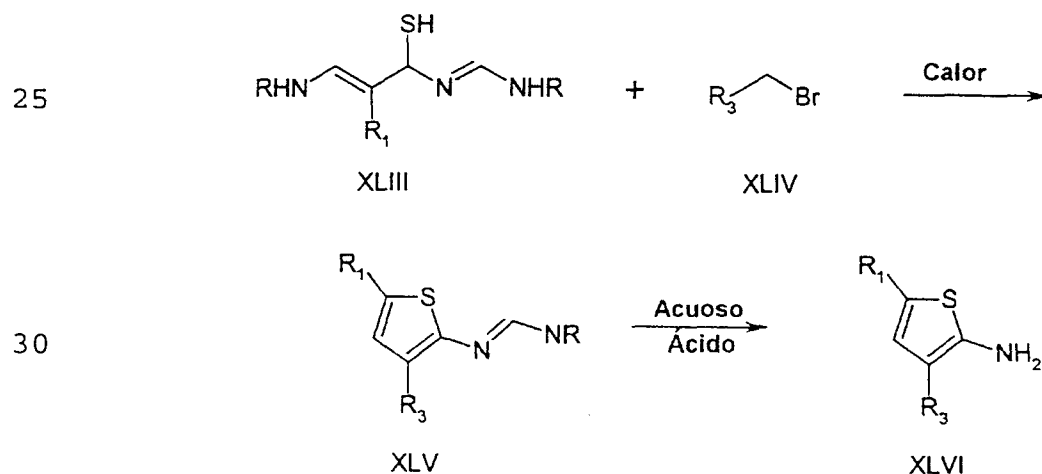
Esquema X



10 La síntesis de 2-amino-3,5-tiofenos disustituidos mostrada en el Esquema XI se realiza de una manera análoga a Knoll et al., J. Prakt. Chem., 1985, 327, 463. Una mezcla de N-(3-aminotioacrililoil)-formamidina sustituida (XLIII) y bromuro sustituido (XLIV) en un disolvente prótico tal como metanol o etanol se calienta, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 5-30 min y se enfría por debajo de la temperatura ambiente. La tiofeno-imina producto se filtra y seca. La tiofeno-imina XLV se convierte en la tiofeno-imina (XLVI) por tratamiento con ácido acuoso.

20

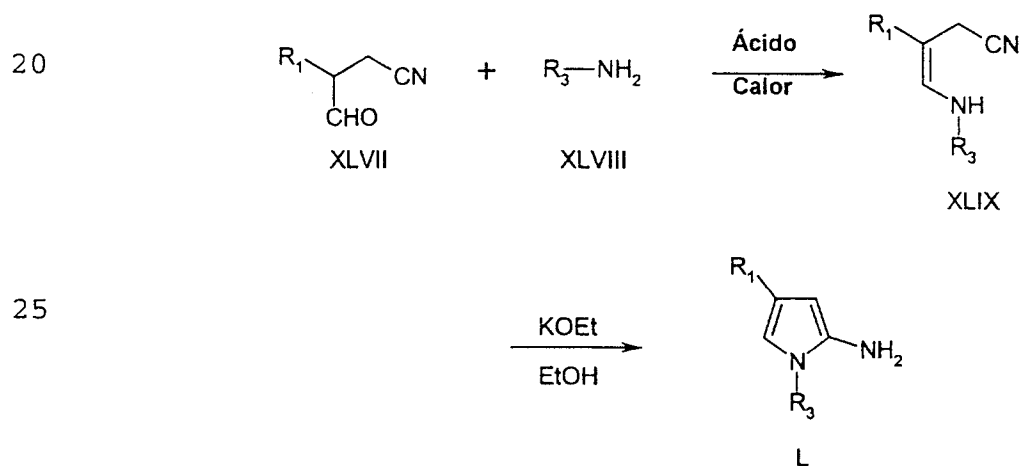
Esquema XI



35

La síntesis de 1,4-disustituido-2-aminopirroles (L) se puede conseguir de una manera análoga a Brodrick et al. (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975, 1910), y tal como se ilustra en el Esquema XII. La sal potasio de formilnitrilo XLVII en agua se trata con amina XLVIII y ácido acético, y la mezcla se calienta a 50-90°C durante 5-30 min. El aminonitrilo XLIX se recoge por filtración tras el enfriamiento, y luego se agita a temperatura ambiente con una base tal como etóxido de potasio etanólico durante 2-5 h y los componentes volátiles se separan. El residuo se diluye con agua y se extrae con un disolvente orgánico. Los extractos reunidos se secan con agentes tales como MgSO₄ y Na₂SO₄ y los componentes volátiles se separan. El producto (L) se puede trasladar sin purificación adicional o purificar por recristalización o cromatografía en gel de sílice.

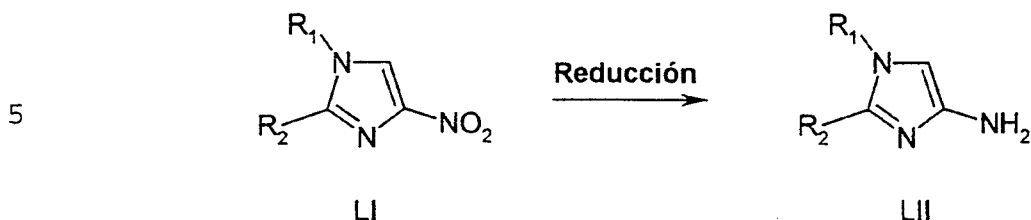
Esquema XII



30

La preparación de 1,2-disustituido-4-aminoimidazoles (LII) por reducción del correspondiente compuesto nitro (LI), por ejemplo con hierro en ácido acético o hidrogenación catalítica, se puede conseguir según se describe por Al-Shaar et al. (J. Chem. Soc. Perkin Trans, I, 1992, 2779) y se ilustra en el Esquema XIII.

Esquema XIII



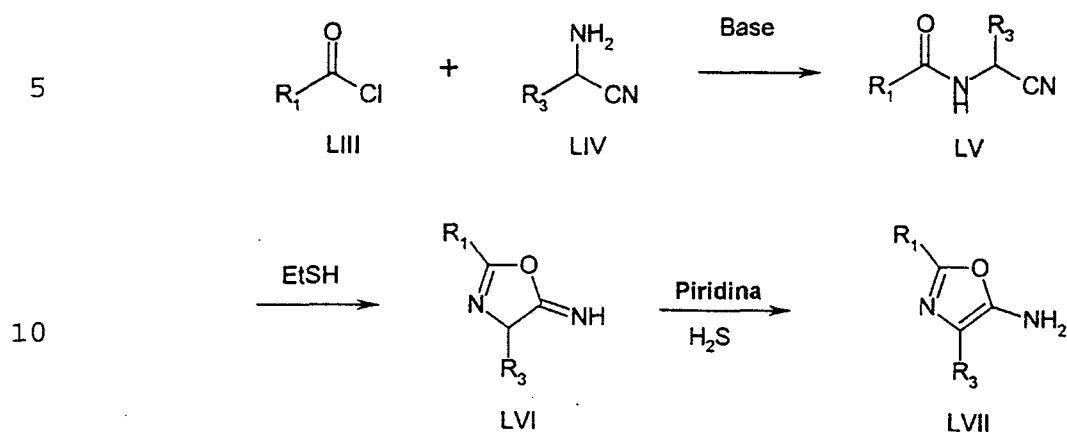
10 5-aminooxazoles 2,4-disustituidos (LVII) se pueden
preparar de una manera análoga al proceso descrito por
Poupaert et al. (Synthesis, 1972, 622) e ilustrado en el
Esquema XIV. Cloruro de ácido LIII se añade a una mezcla fría
15 de 2-aminonitrilo LIV y una base tal como trietilamina en un
disolvente no prótico tal como THF, benceno, tolueno o éter.
La temperatura preferida es 0°C. La mezcla se agita durante
12-24 h y se lava con agua. Los componentes volátiles se
separan y el producto LV se trata con etilmercaptano y
cloruro de hidrógeno seco en cloruro de metileno seco durante
20 5-30 min. El hidroccloruro de 5-amino-1,3-oxazol sólido (LVI)
se recoge por filtración, se disuelve en piridina seca y la
solución se satura con sulfuro de hidrógeno durante 4 h a
0°C. La mezcla se diluye con un disolvente orgánico y se lava
con agua y se seca. La separación de los componentes voláti-
25 les proporciona el producto 5-amino-1,3-oxazol (LVII) que se
puede trasladar sin purificación adicional o se puede
purificar por cromatografía en gel de sílice.

30

35

LSL
152

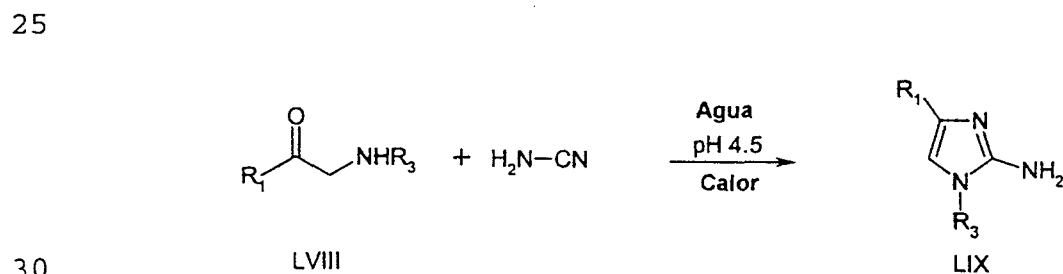
Esquema XIV



15 La síntesis de 1,4-disustituido-2-aminopirazoles se puede conseguir tal como se ilustra en el Esquema XV y se describe en Lancini et al., J. Het. Chem. 1966, 3, 152. A una mezcla de aminocetona sustituida (LVIII) y cianamida en agua y ácido acético se añadió hidróxido de sodio acuoso hasta que

20 se alcanzó un pH de 4,5. La mezcla se calienta a 50-90°C durante 1-5 h, se enfría y se basifica con hidróxido de amonio. El producto LIX se recoge por filtración y se seca.

Esquema XV



Los compuestos intermedios aril-amina y heteroaril-amina IV (G-NH₂) para la síntesis de compuestos de las fórmulas II y III están comercialmente disponibles o se

35 preparan fácilmente por métodos conocidos por los expertos en

la técnica. Por ejemplo, se pueden obtener aril-aminas y heteroaril-aminas deseadas por nitración y reducción de un anillo de arilo o heteroarilo sustituido, tal como se ilustra en la síntesis de varias aminas heterocíclicas de 5 miembros (Ar₁-NH₂) en los esquemas anteriores. Alternativamente, se puede convertir un éster arílico sustituido en una aril-amina tal como se ilustra para el furano sustituido en el Esquema IV anterior y se ejemplifica en el Ejemplo de síntesis 17 que figura más adelante. En la sección Ejemplos de síntesis se proporcionan varias síntesis adicionales de G-NH₂ y Ar₁-NH₂.

A continuación se describen métodos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos intermedios V y VI (Esquema I, D' = Ar-X-Y-Z o Ar₂-X-Y-Z). En el Método K (Esquema XVI), una bromoarilamina LX, que puede estar comercialmente disponible o se puede preparar fácilmente por un experto en la técnica, se hace reaccionar con una cicloalquenona LXI en presencia de un catalizador de un metal de transición, por ejemplo un catalizador de paladio(II) tal como cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II), en presencia de un quelante de bis(trifenilfosfina), tal como 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) y 2,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP), preferiblemente DPPP, y una base, preferiblemente bicarbonato de sodio, en un disolvente adecuado, preferiblemente DMF, a una temperatura de aproximadamente 150°C para proporcionar LXII. A continuación, LXII se puede utilizar (como VI) en el Método B (Esquema I), o convertir en isocianato LXIII por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 0°C, y se utiliza (como V) en el Método A. El producto LXIV resultante se puede modificar adicionalmente por métodos conocidos por un experto en la técnica para obtener compuestos deseados de la fórmula I, según se describe en los Ejemplos de síntesis que figuran más adelante.

Método K

$H_2NAr'Br$ + $\xrightarrow[\substack{NaHCO_3 \\ DMF \\ 150\text{ }^\circ C}]{\substack{Pd(Ph_3)_2Cl_2 \\ DPPP}}$

LX LXII

$Ar' = Ar \text{ o } Ar_2$

Método B o C

 $\xrightarrow[\substack{NaHCO_3 aq \\ 0\text{ }^\circ C}]{\substack{fosgeno \\ CH_2Cl_2}}$ LXII

LXIII

Método A

LXIV

Método L

$Br-X-Q$ $\xrightarrow[2. Bu_3SnCl]{1. t-BuLi}$ $Bu_3Sn-X-Q$ $\xrightarrow[\substack{Pd(PPh_3)_4}]{LX}$ $H_2NAr'-X-Q$

LXV LXVI LXVII

$Q = Y-Z \text{ o } \text{un precursor}$ $Ar' = Ar \text{ o } Ar_2$

5 En el Método L, el bromuro LXV se hace reaccionar con una base fuerte tal como t-butil-litio, en un disolvente adecuado tal como THF, con cloruro de tributilestaño a una temperatura de aproximadamente -50°C a -100°C, de preferencia aproximadamente -78°C, para dar LXVI. A continuación, LXVI se
10 hace reaccionar con LX en un disolvente adecuado tal como THF ó 1,4-dioxano, en presencia de un catalizador de metal de transición, preferiblemente tretrakis(trifenilfosfina)pala-
dio(0), a una temperatura de aproximadamente 50°C a 150°C, de preferencia aproximadamente 100°C y en un tubo cerrado

LSA
155

herméticamente, proporcionando LXVII. A continuación, LXVII se puede utilizar (como VI) en el Método B o C (Esquema I) o convertir en el correspondiente isocianato según se describe en el Método K, y se utiliza (como V) en el Método A.

5 Métodos mediante los cuales Y y Z se pueden unir a X se ilustran en el Esquema XVII. Tal como se ilustra por el Método M, si se desea un producto en el que Y incluya un nitrógeno de amino unido a X, un X que contiene una cetona se
10 puede hacer reaccionar con Y-Z que contiene una amina primaria o secundaria terminal en condiciones de aminación reductoras. Por ejemplo, la cetona LXIV se combina con una amina primaria o secundaria en un disolvente adecuado tal como THF. Se añade un ácido tal como ácido acético, seguido de un agente reductor adecuado, preferiblemente cianoborohi-
15 druro de sodio o (triacetoxi)borohidruro de sodio para proporcionar el producto LXVIII deseado.

El Método N ilustra un proceso para obtener un grupo metileno para Y y una amina primaria o secundaria para Z. Un grupo X que porta un aldehído y un halógeno, preferiblemente
20 bromo (LXIX), se puede hacer reaccionar con una amina primaria o secundaria en condiciones de aminación reductora según se describe en el Método M para proporcionar LXX. Este compuesto intermedio se puede entonces utilizar según se describe en el Método L.

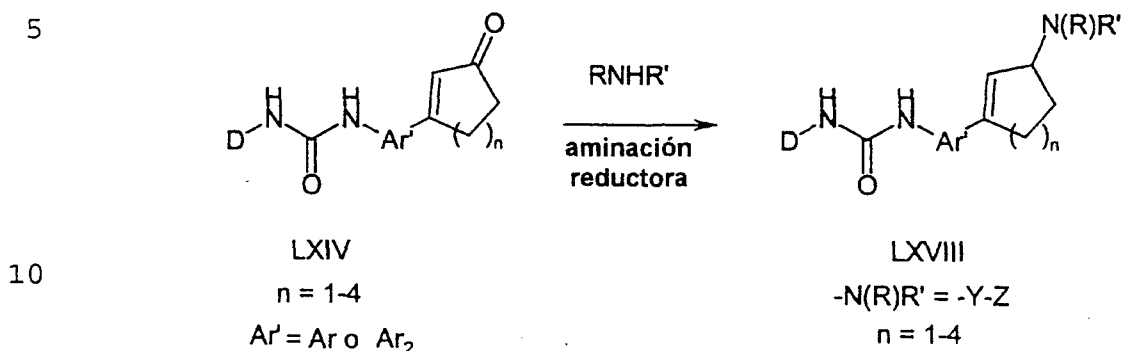
25

30

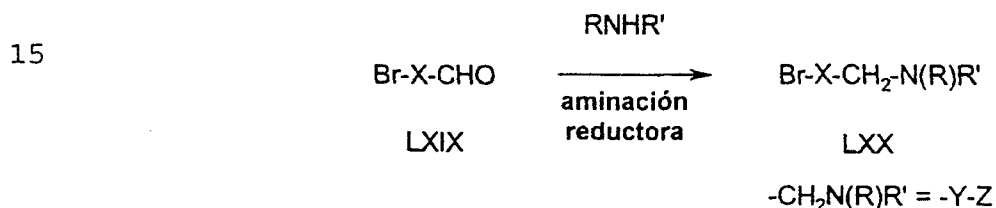
35

Esquema XVII

Método M



Método N



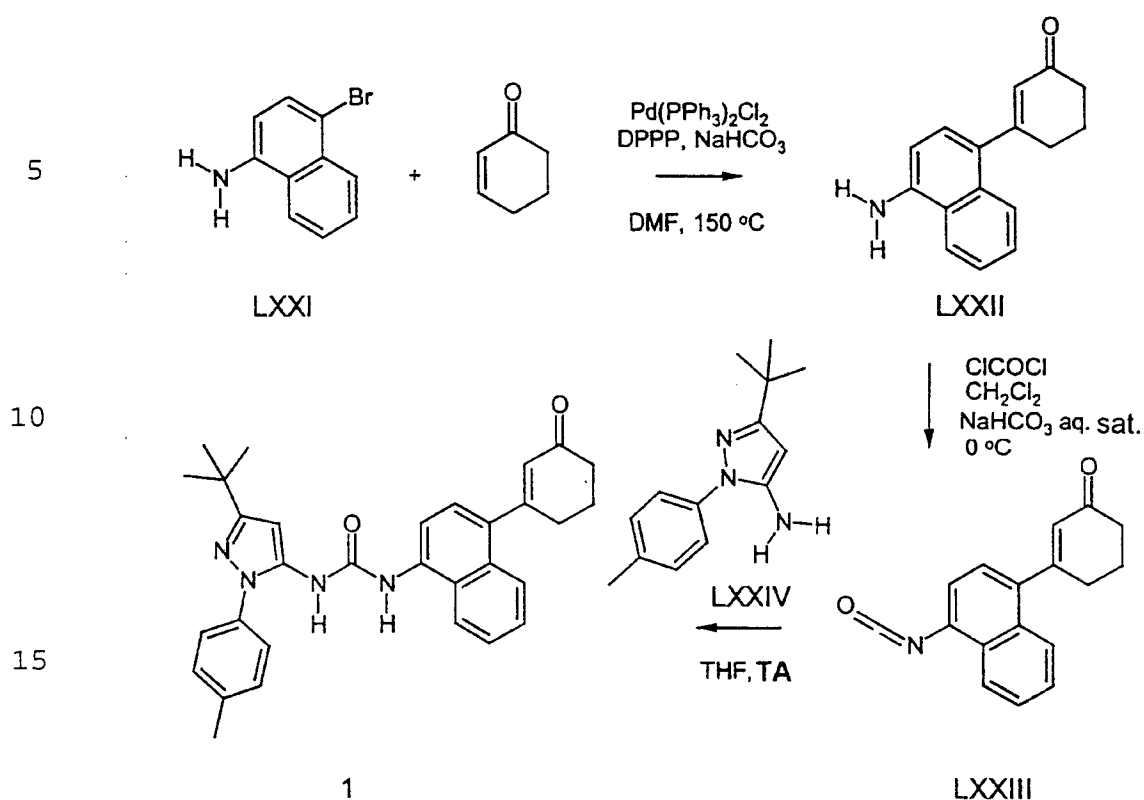
Como en los casos descritos anteriormente, la síntesis de compuestos intermedios adicionales correspondientes a V, VI y VII se puede conseguir por métodos similares a los descritos en la bibliografía o conocidos por los expertos en la técnica. En la sección Ejemplos de síntesis que figura a continuación se proporcionan varios ejemplos.

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

EJEMPLO 1

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-ciclohexanon-3-il)naftalen-1-il]urea:

158
157



20

Tal como se esboza en el Método K, un tubo cerrado herméticamente de 350 ml se cargó, bajo una atmósfera inerte, con 4-bromo-1-naftilamina (LXXI) (1,97 g; 8,9 mmol; 1 equiv.), 2-ciclohexenona (1,65 g; 17,2 mmol; 1,9 equiv.), polvo de bicarbonato de sodio (2,17 g; 25,8 mmol; 2,9 equiv.), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (177 mg; 0,43 mmol; 0,05 equiv.), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (302 mg; 0,43 mmol; 0,05 equiv.) y DMF (desgasificada, 100 ml). La mezcla se calentó a 150°C durante 8 h. Después de volver a enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 100 ml de EtOAc y se filtró a través de tierra de diatomeas. A continuación, la solución se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). Después de secar con MgSO₄, los componentes volátiles se separaron en vacío. Después, el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando EtOAc (al 10

25

30

35

157
158

a 50%) en hexanos como eluyente para proporcionar 1,3 g de material que se recrystalizó en EtOAc/hexanos caliente para proporcionar 800 mg de LXXII (3,4 mmol; rendimiento de 38%) en forma de un sólido pardo oscuro.

5 LXXII (100 mg; 0,42 mmol; 1 equiv.) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 0°C durante 15 min. A continuación, se detuvo la agitación y se añadió de una vez fosgeno (~ 2,0 M en tolueno; 0,63 ml;
10 1,26 mmol; 3,0 equiv.) a través de una jeringa a la capa orgánica. La agitación se reanudó de inmediato y se continuó a 0°C durante 20 min. A continuación, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con cloruro de metileno (1 x 25 ml). Los componentes orgánicos reunidos se
15 secaron (Na₂SO₄), filtraron y ¾ del disolvente se separó en vacío. Esta solución de isocianato LXXIII se diluyó inmediatamente a continuación con THF anhidro (8 ml) y se trató con LXXIV a la temperatura ambiente (Método A). La mezcla se dejó agitando bajo nitrógeno durante una noche, y luego se añadió
20 MeOH (2 ml) y los componentes volátiles se separaron en vacío. El compuesto del título 1 se obtuvo así en forma de una espuma naranja/roja (200 mg; 0,41 mmol; 74%). Esta se recrystalizó durante una noche en EtOAc dos veces para proporcionar 49 mg de cristales amarillos (p.f.: 168-170°C).

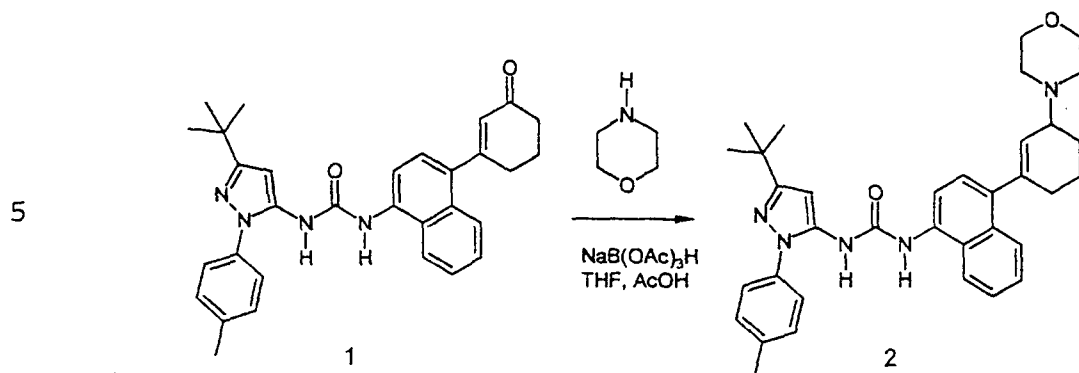
25

EJEMPLO 2

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[3-(morfolin-4-il)ciclohexen-1-il]naftalen-1-il}urea:

30

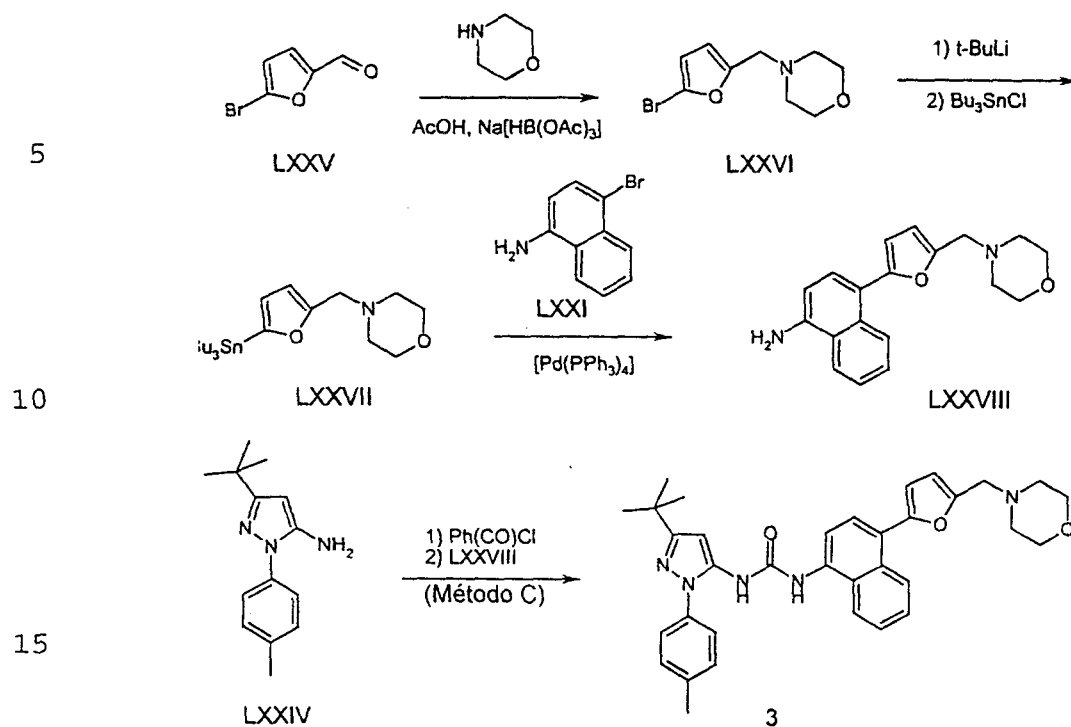
35



Tal como se describe en el Método M, el producto del Ejemplo 1 (1) (93 mg; 0,19 mmol; 1 equiv.) y morfolina (30 μ l; 0,34 mmol; 1,8 equiv.) se disolvieron en 1,0 ml de THF anhidro y se trataron con ácido acético (16 μ l; 0,28 mmol; 1,5 equiv.) y (triacetoxi)borohidruro de sodio (80 mg; 0,39 mmol; 2 equiv.). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 días, luego se añadió solución de NaOH acuosa al 5% (3 ml) y la reacción se extrajo luego con EtOAc (3 x 3 ml). Los componentes orgánicos reunidos se lavaron una vez con agua, luego con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y los disolventes se separaron en vacío. La cromatografía en columna utilizando EtOAc/hexanos como eluyente proporcionó 64 mg de una espuma de color canela (0,11 mmol; 60%). Esta se cromatografió por segunda vez con MeOH al 5% en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título 2 en forma de una espuma púrpura clara (50 mg).

EJEMPLO 3

30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[5-(morfolin-4-ilmetil)fur-2-il]naftalen-1-il}urea:



20 Tal como se describe en el Método N, a una mezcla de 5-bromo-2-furaldehído (LXXV) (1,76 g) y morfolina (1,00 ml) en 40 ml de THF anhidro a la temperatura ambiente se añadió ácido acético (0,60 ml), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (3,28 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente

25 durante 3 h y luego se virió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). Después de agitar vigorosamente durante 5 min, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron

30 hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía de resolución rápida proporcionó 2,09 g (8,49 mmol, rendimiento del 84%) de LXXVI.

Tal como se ilustra por el Método L, LXXVII (0,678 g, 2,76 mmol) se disolvió en 10 ml de THF anhidro bajo una

35 atmósfera de gas inerte, y la solución se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota t-butil-litio (4,0 ml de una solución 1,7

M en pentano), y la solución se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió cloruro de tributilestano (0,60 ml, 0,72 g, 2,2 mmol), y la solución se agitó durante otros 30 min a -78°C . Se añadió tampón a pH 7 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ sat.) (10 ml), y la
5 mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo por cromatografía de resolución rápida
10 proporcionó 0,526 g (1,15 mmol, rendimiento del 42%) de LXXVII.

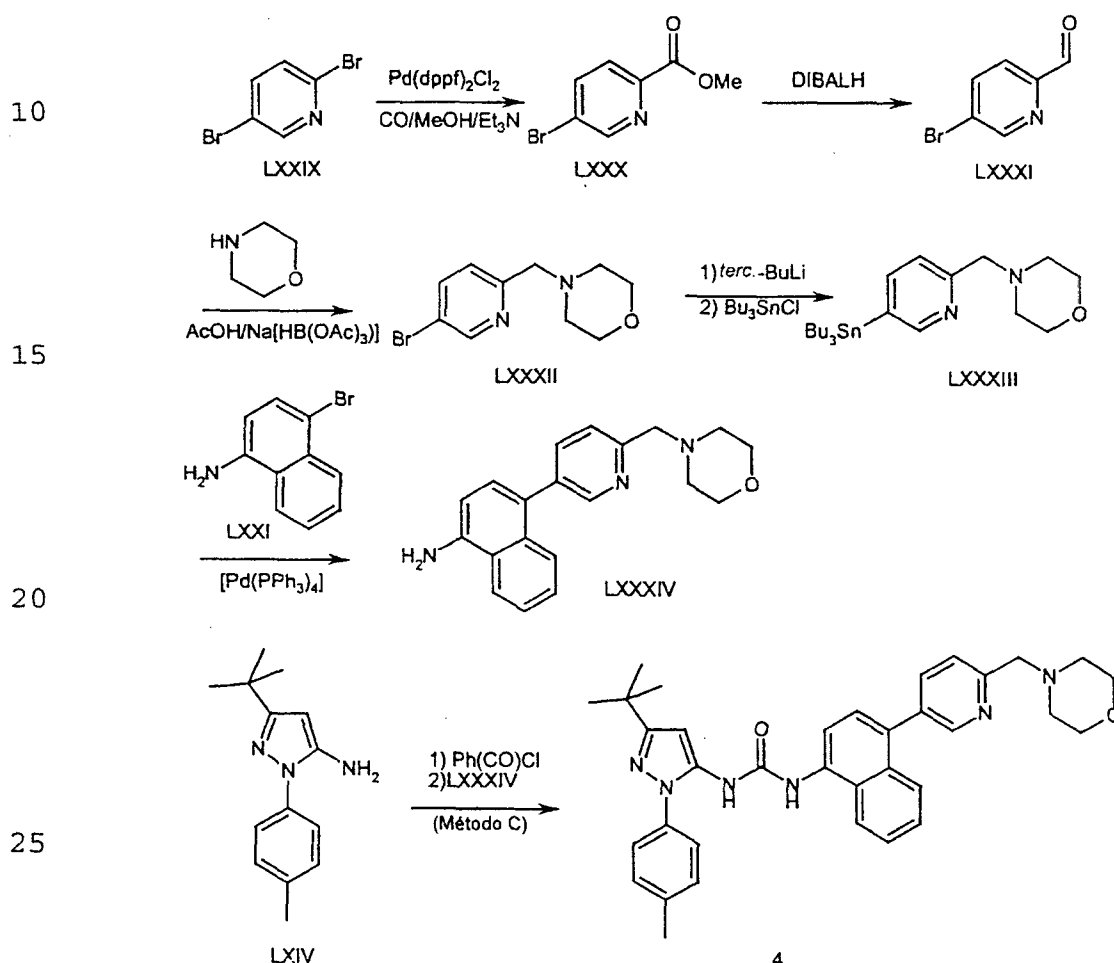
Tal como se esboza en el Método L, LXXVII (0,399 g, 0,874 mmol) y LXXI (0,200, 0,901 mmol) se disolvieron en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro en un tubo que se podía cerrar
15 herméticamente, bajo una atmósfera de gas inerte. La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno (2 veces). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,057 g, 0,049 mmol), y la solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno de nuevo (2 veces). El tubo se cerró herméticamente y se calentó hasta
20 100°C durante 24 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se añadió solución acuosa saturada de carbonato de potasio (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas y las capas se separaron. La
25 capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo por cromatografía de resolución rápida proporcionó 0,314 g de un aceite amarillo que contenía LXXVIII junto con bromuro de
30 tributilestano. Esta mezcla se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

LXXVIII (0,283 g, 0,917 mmol) se hizo reaccionar con el fenilcarbamato de LXXIV (0,395 g, 1,13 mmol) de acuerdo con el Método C. El producto se purificó por cromatografía de
35 resolución rápida para dar el compuesto del título 3 en forma de un sólido amarillo (0,338 g, 0,600 mmol, rendimiento del

65%) que se purificó adicionalmente por recrystalización para dar 0,131 g del compuesto del título 3 (p.f. 144-146°C).

EJEMPLO 4

5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-il]naftalen-1-il}urea:



Según se describe por R.J. Chambers y A. Marfat, (Synthetic Communications, 1997, 27, 515) una mezcla de 2,5-dibromopiridina (LXXIX) (9,90 g, 41,78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,51 g, 1,85 mmol), MeOH anhidro (40 ml), DMF anhidra (40 ml) y trietilamina anhidra (12 ml) se purgó en un aparato Parr con una corriente de monóxido de carbono durante 10 min

y luego se agitó bajo una presión de 5,6 kg/cm² de monóxido de carbono a 50°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y evaporó hasta 5 sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 40% en hexanos) para dar LXXX en forma de un sólido naranja pálido (3,733 g, 17,28 mmol, 41%).

A una solución del compuesto LXXX (165,9 mg, 0,7679 10 mmol) en THF anhidro (10 ml) a -78°C se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en THF) (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h, luego se añadió solución de carbonato de potasio saturada (0,6 ml), la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó 15 durante otros 30 min. Se añadió sulfato de sodio, y la mezcla se agitó durante 10 min. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20% en hexanos) para dar el 20 aldehído LXXXI en forma de un sólido blanco (80 mg, 0,43 mmol, 56%).

A una solución de LXXXI (367,7 mg, 2,0 mmol) en 1,2-
-dicloroetano anhidro (10 ml) se añadió morfolina (0,20 ml, 0,20 g, 2,3 mmol), seguido de ácido acético glacial (0,12 ml, 25 0,13 g, 2,1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (625 mg, 2,95 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante otros 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa 30 se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La cromatografía de resolución rápida (triethylamina al 1% en EtOAc) del residuo dió LXXXII en forma de un aceite amarillo pálido 35 (460,8 mg, 1,79 mmol, 91%).

A una solución de terc-butil-litio (1,42 M en pentano)

(2,80 ml, 3,98 mmol) en THF anhidro (20 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución de LXXXII (460,8 mg, 1,792 mmol) en THF anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 min. Se añadió cloruro de tributilestaño (0,49 ml, 0,59 g, 1,8 mmol), y la mezcla se agitó durante otros 15 min a -78°C. Se añadió tampón a pH 7 (Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ sat.) (10 ml), y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfito de sodio), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación por cromatografía de resolución rápida (EtOAc) del residuo dió LXXXIII en forma de un aceite incoloro (548,8 mg, 1,17 mmol, 65%).

Una solución desgasificada de LXXXIII (302 mg, 0,646 mmol), LXXI (177 mg, 0,797 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se calentó hasta 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. El precipitado negro se separó por filtración y el tubo se lavó con EtOAc. Los filtrados reunidos se agitaron con solución de fluoruro de potasio (al 40%) (10 ml) durante 30 min. Se añadieron agua y salmuera, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La cromatografía de resolución rápida (5% de MeOH y 1% de trietilamina en EtOAc) del residuo dió LXXXIV en forma de un sólido pardo claro (157,6 mg, 0,49 mmol, 76%).

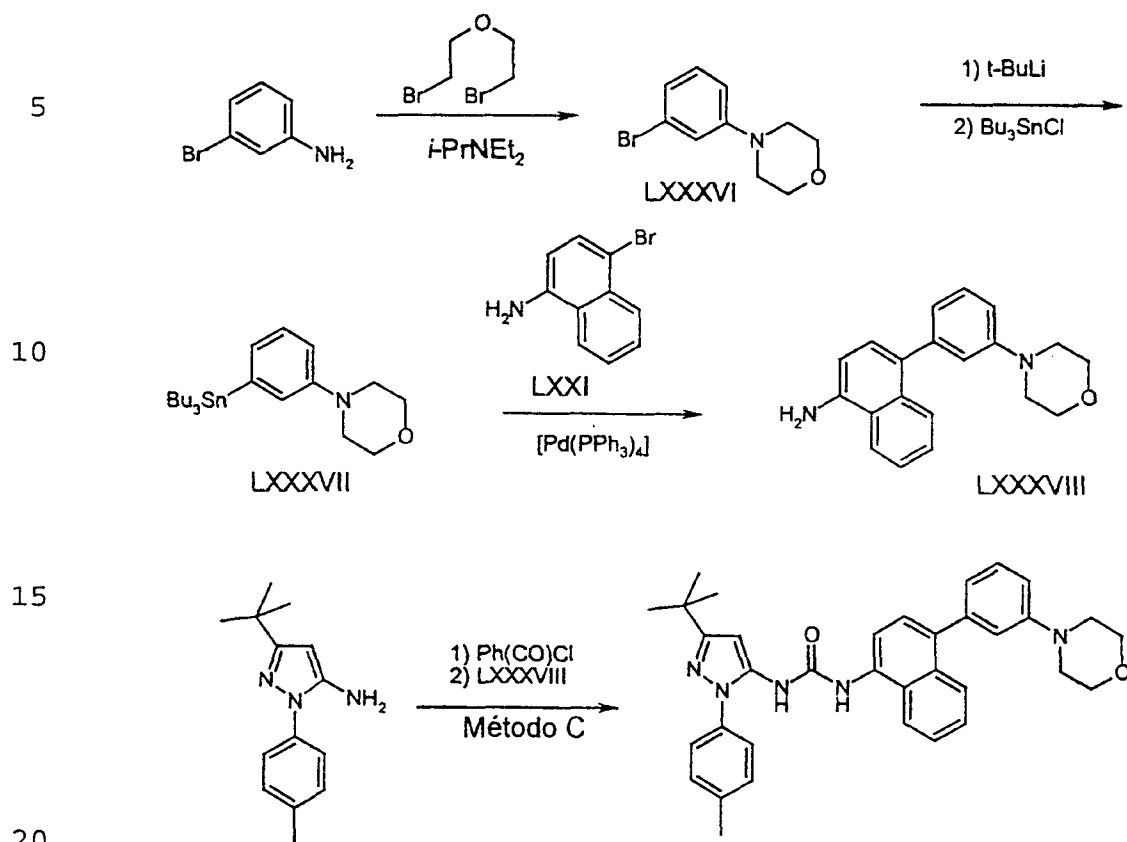
LXXXIV y el fenilcarbamato de LXIV se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método C. La purificación por cromatografía de resolución rápida utilizando 5% de MeOH y 1% de trietilamina en EtOAc como eluyente, seguido de recristalización en EtOAc/hexanos, dió el compuesto del título 4 en forma de un sólido blanco (p.f. 169-170°C).

35

EJEMPLO 5

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[3-(morfolin-

-4-il) fenil]naftalen-1-il}urea:

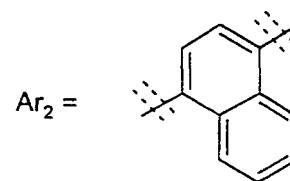
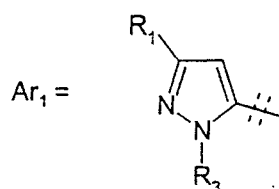
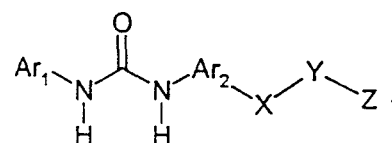


3-bromoanilina (3,0 ml, 4,7 g, 28 mmol), 2-bromoetiléter (4,2 ml, 7,7 g, 33 mmol) y diisopropiletilamina (15 ml, 11 g, 86 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (20 ml) bajo una atmósfera de gas inerte y se calentaron hasta 100°C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía de resolución rápida proporcionó 2,9 g (12 mmol, rendimiento del 43%) de LXXXVI.

LXXXVI (1,73 g, 7,13 mmol) se disolvió en THF anhidro (30 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota t-butil-litio (10,0 ml de una solución 1,7 M en pentano) y la solución se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió cloruro

- de tributilestaño (1,90 ml, 2,28 g, 7,00 mmol), y la solución se agitó durante otros 45 min a -78°C . Se añadió tampón a pH 7 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ sat.) (10 ml) y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo por cromatografía de resolución rápida proporcionó 2,28 g (5,36 mmol, rendimiento del 77%) de LXXXVII.
- 10 LXXXVII (1,49 g, 3,51 mmol) y LXXI (0,69 g, 3,11 mmol) se disolvieron en 20 ml de 1,4-dioxano anhidro en un tubo susceptible de ser cerrado herméticamente, bajo una atmósfera de gas inerte. La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno (2 veces). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)pala-
- 15 dio(0) (0,21 g, 0,18 mmol) y la solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno de nuevo (2 veces). El tubo se cerró herméticamente y se calentó hasta 100°C durante 17 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se añadió solución saturada acuosa de carbonato de
- 20 potasio (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) filtraron y evaporaron hasta sequedad. La
- 25 purificación del residuo por cromatografía de resolución rápida proporcionó 0,363 g (1,19 mmol, 38%) de LXXXVIII.
- LXXXVIII (0,360 g, 1,18 mmol) se hizo reaccionar con el fenilcarbamato de LXIV (0,69 g, 1,97 mmol) de acuerdo con el Método C. El producto se purificó por cromatografía de
- 30 resolución rápida para dar un sólido incoloro (0,433 g, 0,77 mmol, rendimiento del 66%) que se purificó adicionalmente mediante recristalización en EtOAc-hexanos para dar 0,344 g del compuesto del título 5 (p.f. $188-190^{\circ}\text{C}$).
- La Tabla 1 ilustra compuestos adicionales de la inven-
- 35 ción que se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente.

TABLA 1



Ej. No.	R ₁	R ₃	X ^a	Y ^b	Z ^c	p.f. °C
6	<i>t</i> -Bu	4-MePh	fenilo	4-CH ₂	4-morfolinilo	146-148
7	<i>t</i> -Bu	4-MePh	fenilo	3-CH ₂	4-morfolinilo	120-122
8	<i>t</i> -Bu	4-MePh	fenilo	Bond	4 ^d -(4-morfolinilo)	>230
9	<i>t</i> -Bu	4-MePh	fenilo	4-CH ₂	4-morfolinilo	183-186
10	<i>t</i> -Bu	4-MePh	fenilo	4-CH ₂	NMe ₂	108-114
11	<i>t</i> -Bu	4-MePh	2-piridilo	5-CH ₂	4-morfolinilo	espuma
12	<i>t</i> -Bu	4-MePh	1-cicloheptenilo	Bond	3 ^d -(4-morfolinilo)	133-135
13	<i>t</i> -Bu	6-Me-3-piridilo	3-piridilo	6-(CH ₂)	4-morfolinilo	162-165
14	<i>t</i> -Bu	Me	3-piridilo	6-(CH ₂)	4-morfolinilo	espuma
15	<i>t</i> -Bu	6-Me-3-piridilo	1-ciclohexenilo	3-[NH-(CH ₂) ₂]	4-morfolinilo	

el número se refiere a la posición en X que está unida al anillo de naftaleno (Ar₂). ^b el número se refiere a la posición en X a la que está unido Y. ^c el número se refiere a la posición en Z que está unida a Y (o a X si Y es un enlace). ^d se refiere a la posición en X a la que está unido Z.

167
168

EJEMPLO 16

1-[4-(6-{[bis-(2-cianoetil)amino]metil}piridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-metilfenil)urea

5

10

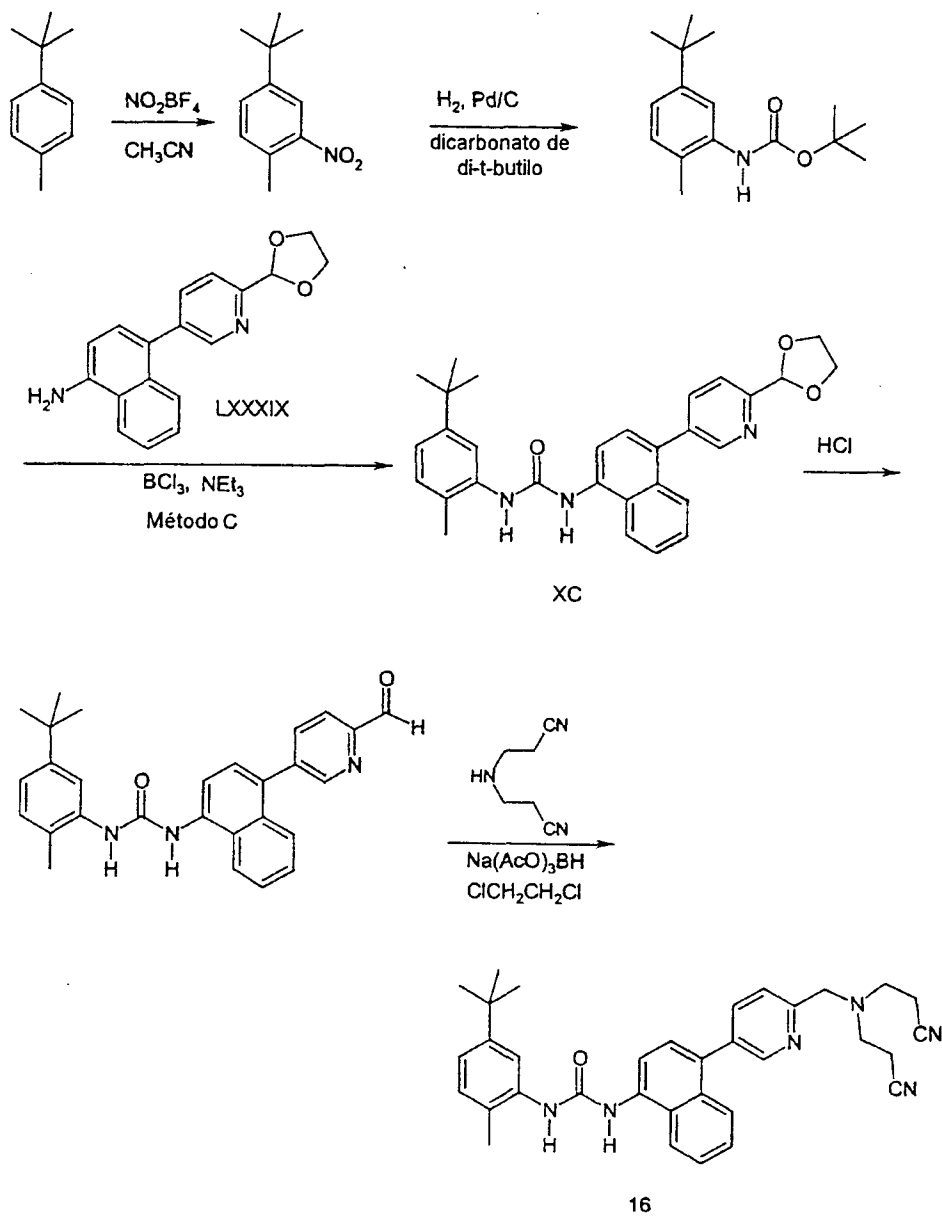
15

20

25

30

35



16

A una solución de 4-terc-butil-tolueno (33,7 mmol) en acetonitrilo (150 ml) a 0°C se añadió tetrafluoroborato de nitronio (40,5 mmol). Después de 30 min a la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo
5 con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). La separación de los componentes volátiles en vacío dejó en un residuo; la cromatografía de resolución rápida utilizando 10% de cloruro de metileno/éter de petróleo como eluyente proporcionó 4-
10 -terc-butil-2-nitrotolueno.

4-terc-butil-2-nitrotolueno (1,1 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). Se añadió el catalizador (Pd al 10%/C, 5 mg) seguido de la adición de dicarbonato de di-terc-butilo (1,4 mmol). El sistema se purgó con argón y luego se expuso a H₂
15 (1 atm) durante 12 h. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de tierra de diatomeas; el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). Se obtuvo N-Boc-5-terc-butil-2-metilanilina en forma de un
20 sólido cristalino, 256 mg, después de la evaporación de los componentes volátiles.

A una mezcla de N-Boc-5-terc-butil-2-metilanilina (0,8 mmol) y trietilamina (0,22 mol) en benceno (10 ml) a temperatura ambiente se añadió, a través de una jeringa, tricloruro
25 de boro (0,4 mmol). La mezcla heterogénea resultante se agitó a 80°C durante 30 min. Se retiró la fuente de calor y se añadió aminonaftaleno LXXXIX (0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo
30 con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). La separación de los componentes volátiles en vacío dejó un residuo; la cromatografía de resolución rápida utilizando 10% de MeOH/EtOAc como eluyente proporcionó 300 mg de la urea XC deseada.

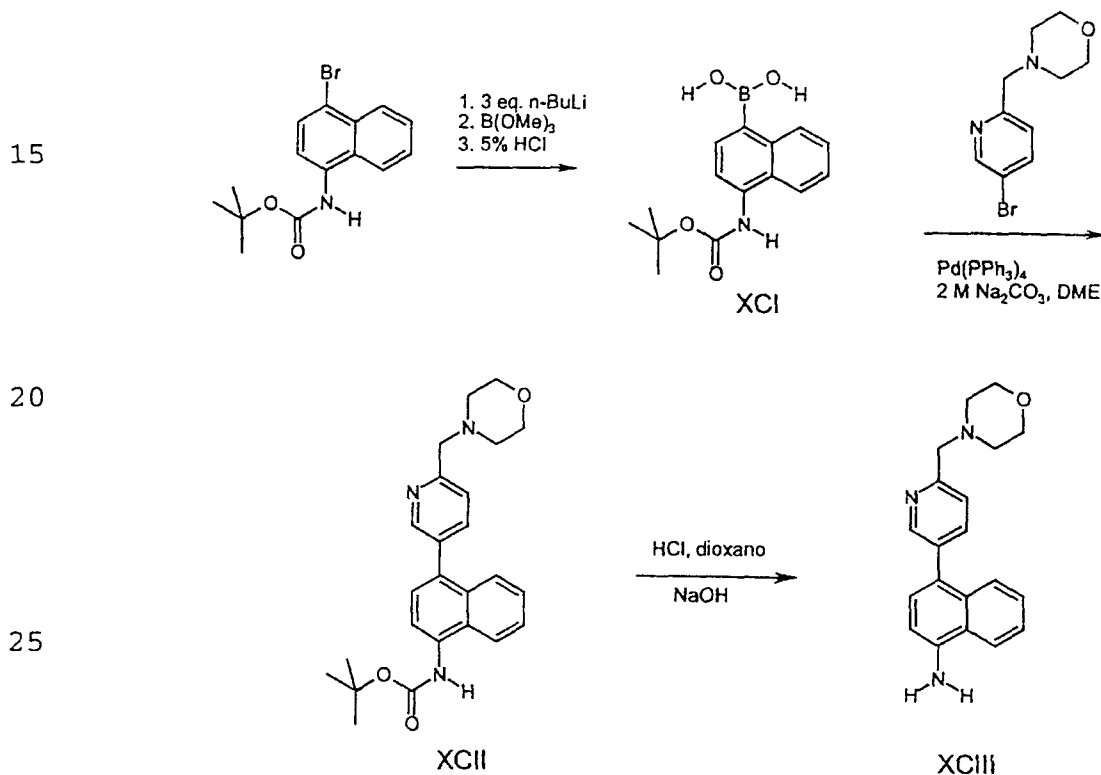
35 Esta urea se sometió a condiciones ácidas para separar el acetal que se expuso a la funcionalidad aldehído. En 1,2-

169
170

-dicloroetano se añadieron a este aldehído 1,25 equivalentes de bis(2-cianoetil)amina, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 equivalentes). Después de la cromatografía en columna (5% de MeOH/EtOAc), se obtuvo el compuesto del título 16.

EJEMPLO 17

1- (6-terc-butil-2-cloro-3-metilpiridin-4-il) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) -naftalen-1-il]urea:



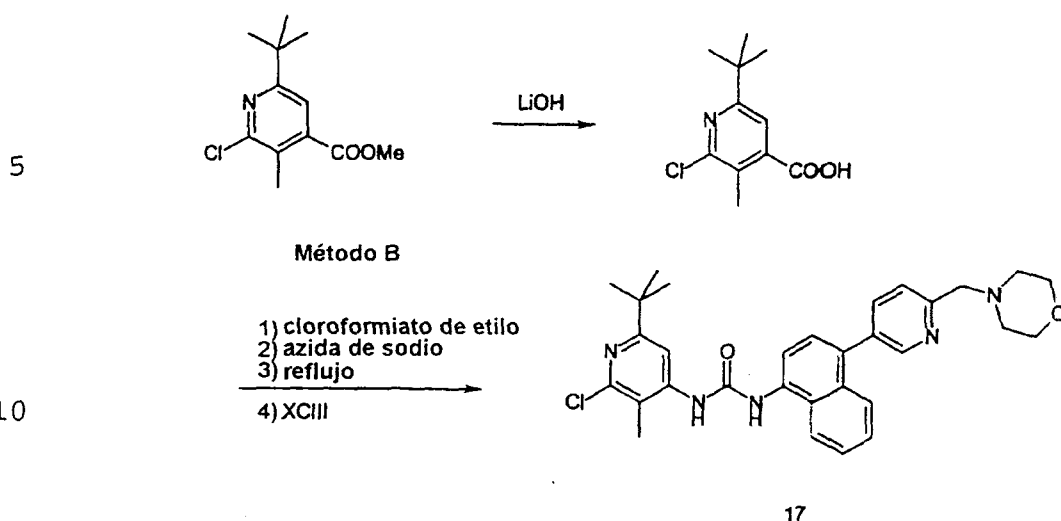
30 A una solución agitada de N-Boc-1-amino-4-bromo-naftaleno (15,5 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78°C se añadió n-BuLi (47 mmol). La solución amarillo-verdosa resultante se agitó a -78°C durante dos h y luego se transfirió a una solución de borato de trimetilo (5,64 gramos, 54,2 mmol) en

35 THF anhidro (25 ml) a -42°C. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche a medida que

se calentaba el baño. Después de agitar durante 16 h, se añadió HCl acuoso al 5% (25 ml), y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa acuosa se saturó con NaCl y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con dietiléter (3 x 5 60 ml) y los componentes orgánicos reunidos se extrajeron con NaOH 0,5 M (6 x 30 ml). Los extractos de carácter básico reunidos se acidificaron hasta ~ pH 2 con HCl 3 M (~ 30 ml), y la suspensión se extrajo con dietiléter (3 x 100 ml). Los extractos etéreos reunidos se secaron (MgSO₄), filtraron y el 10 disolvente se separó para proporcionar el ácido borónico XCI en forma de un sólido beige (2,3 g) que se utilizó sin purificación adicional.

5-bromo-2-(morfolin-4-ilmetil)piridina (0,70 mmol) y XCI (0,70 mmol) se disolvieron en una mezcla bifásica de dimetoxietano (2 ml) y Na₂CO₃ 2 M acuoso (1 ml). La reacción se 15 purgó con una corriente de N₂ durante 15 min, se añadió el catalizador de Pd y la mezcla se calentó a 85°C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (75 ml). Las capas se 20 separaron y la porción orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), filtró y el disolvente se separó para proporcionar un sólido pardo. La cromatografía en columna proporcionó el producto XCII en forma de un sólido beige.

XCII (0,50 mmol) se disolvió en 2 ml de dioxano anhidro 25 y se añadió HCl (2,5 mmol). La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. A la suspensión resultante se añadió dietiléter (5 ml) y la mezcla se enfrió rápidamente hasta 0°C. La neutralización con NaOH acuoso y la filtración proporcionaron 4-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-il]-1- 30 -aminonaftaleno (XCIII) en forma de un sólido pardo claro (100 mg).



15 Una mezcla de éster metílico de ácido 2-t-butil-6-cloro-
-5-metilpiridina-4-carboxílico (2,27 g, 9,39 mmol) y LiOH
monohidrato (2,36 g, 56,3 mmol) en MeOH (30 ml) y agua (10
ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. A
continuación, la reacción se concentró y se purificó por
20 cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: TFA al 5% en
diclorometano) para dar el correspondiente ácido carboxílico
(1,41 g, 66,3%).

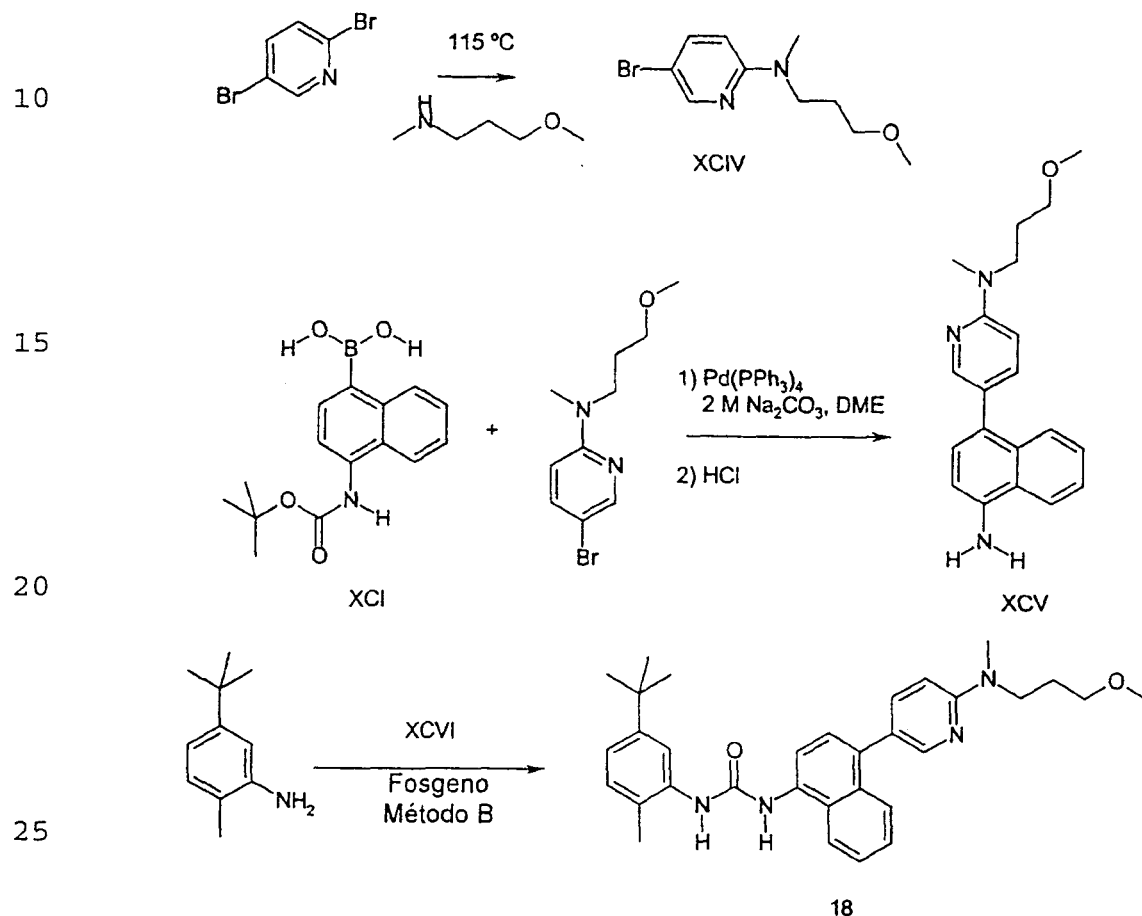
A una solución agitada del ácido carboxílico anterior
(0,54 g, 2,36 mmol) y trietilamina (0,66 ml, 4,75 mmol) en
25 THF (6 ml) a -10°C, se añadió gota a gota cloroformiato de
etilo (0,34 ml, 3,51 mmol). La mezcla resultante se agitó a
0°C durante 1 h. Se añadió una solución de azida de sodio
(0,40 g, 6,0 mmol) en agua (2 ml) y la agitación se continuó
durante 1 h. La mezcla se extrajo con tolueno. La fase
30 orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio y se
concentró hasta 15 ml. A continuación, se calentó a reflujo
durante 2 h formando el isocianato in situ antes de añadir
una solución de XCIII (0,39 g, 1,23 mmol) en diclorometano (5
ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una
35 noche. La concentración y la cromatografía sobre gel de
sílice (eluyente: EtOAc) proporcionaron el compuesto del

172
A3

título 17 (0,60 g, 89,9%).

EJEMPLO 18

5 1-(5-terc-butil-2-metilfenil)-3-(4-{6-[(3-metoxipropil)metil-amino]piridin-3-il}naftalen-1-il)urea



30 2,5-dibromopiridina (100 mg) se calentó hasta 115°C en un tubo cerrado herméticamente en presencia de 3-metoxipropil-1-metilamina (2 ml) durante 48 h para dar XCIV. Un acoplamiento Suzuki de XCIV con XCI y la separación del carbamato de terc-butilo (análogo a los procesos en el

35 Ejemplo 17) proporcionaron la naftilamina XCV deseada.

5-terc-butil-2-metilanilina (0,56 mmol) se disolvió en

113
174

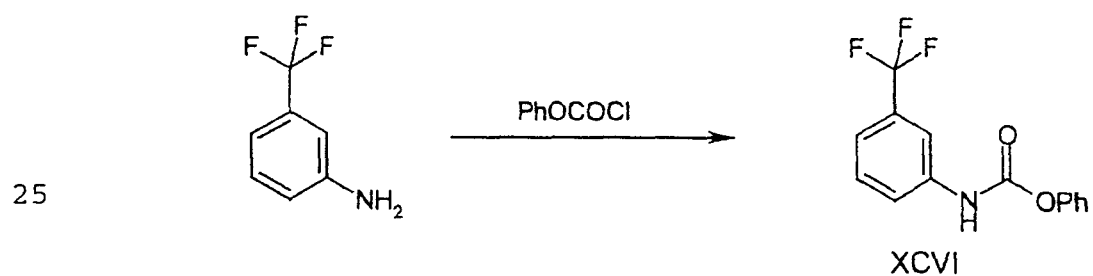
diclorometano (20 ml). Se añadió un volumen igual de bicarbo-
nato de sodio acuoso saturado, y la solución bifásica se
enfrió hasta 0°C. Durante la adición de fosgeno (1,93 M en
tolueno, 0,80 ml) se detuvo la agitación. Inmediatamente
5 después, se reanudó la agitación durante 15 min con la mezcla
de reacción a 0°C. Las capas se separaron, los componentes
orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio sólido y se
concentraron hasta aproximadamente 5 ml de solución. Se
añadió la naftilamina deseada (XCVI, 0,47 mmol) en 5 ml de
10 diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a la temperatu-
ra ambiente durante 16 h. La cromatografía de resolución
rápida utilizando 7% de MeOH/EtOAc como eluyente, seguida de
la trituración con éter, proporcionó el compuesto del título
18.

15

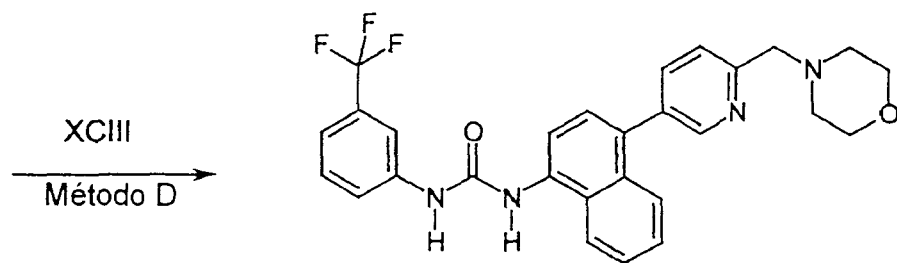
EJEMPLO 19

1-[4-(6-morfolin-4-ilmetilpiridin-3-il)naftalen-1-il]-3-(3-
-trifluorometifenil)urea:

20



30



35

~~174~~
175

- 173 -

Una solución agitada de 3-trifluorometilánilina (4,7 mmol) en THF seco (30 ml) a 0°C se trató con cloroformiato de fenilo (4,8 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secaron sobre MgSO₄ sólido. La concentración proporcionó el carbamato XCVI (97%). Una mezcla de XCIII (Ejemplo 17) (0,06 mmol) y el carbamato antes mencionado (0,05 mmol) se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron resinas de PS-trisamina (100 mg, Argonaut) y PS-isocianato (150 mg, Argonaut) y la mezcla de reacción se sacudió durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 19.

Los Ejemplos 20-25 ejemplifican la síntesis de aril- y heteroaril-aminas que se pueden utilizar como compuesto intermedio IV en los Métodos A-C (Métodos de síntesis general) para preparar compuestos de la fórmula II o III.

EJEMPLO 20

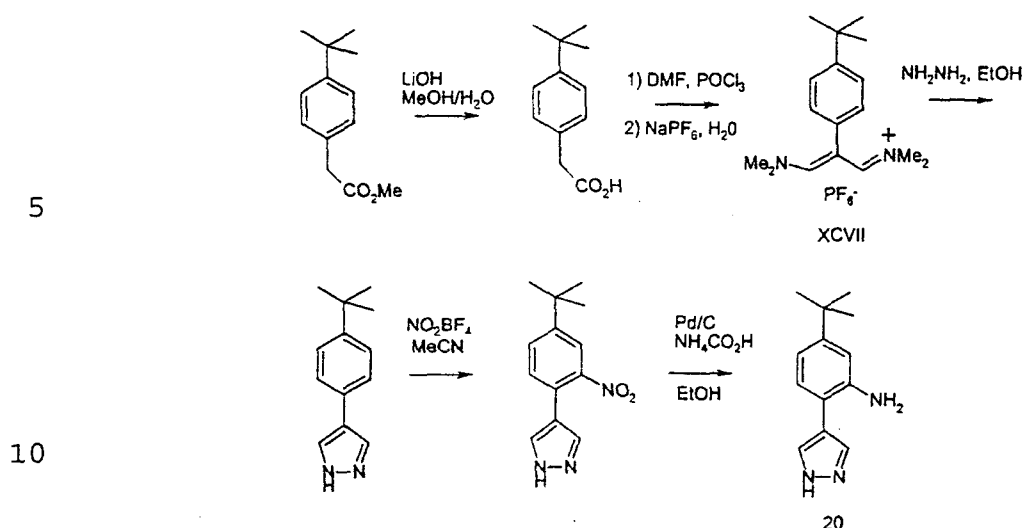
1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]amina

25

30

35

175
176



4-*t*-butilfenilacetato de metilo (20 mmol) se disolvió en
 15 MeOH (160 ml) y se trató con agua (40 ml) y LiOH monohidrato
 (30 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente
 durante una noche. Los componentes volátiles se separaron a
 presión reducida; el residuo remanente se diluyó con agua y
 se neutralizó hasta pH 4 con ácido sulfúrico 1 N. Los sólidos
 20 resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron
 para dejar ácido 4-*t*-butilfenilacético en forma de un sólido
 blancuzco (3,8 g, 99%).

DMF anhidra (139 mmol) se enfrió hasta 0°C y se trató
 con POCl₃ (79,6 mmol). Después de 5 min, se añadió ácido 4-
 25 -*t*-butilfenilacético (19,9 mmol), y el recipiente de reacción
 se transfirió a un baño de aceite a 110°C. La mezcla de
 reacción se agitó durante 2 h, durante las cuales se disol-
 vieron todos los sólidos. Después de enfriar hasta la tempe-
 ratura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una
 30 solución agitada de NaPF₆ (19,8 mmol) en agua (200 ml).
 Cuando se completó la precipitación de sólidos, éstos se
 filtraron, se lavaron con agua y secaron para dar XCVII (7,8
 g, 97%).

XCVII (5 mmol) se recogió en EtOH (50 ml), y la suspen-
 35 sión resultante se trató con hidrato de hidrazina (5 mmol).
 El recipiente de reacción se transfirió a un baño de aceite

176
177

- 175 -

a 90°C, y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente. El residuo se recogió en hielo/agua, 5 los sólidos se filtraron, lavaron con agua y secaron, dando 4-(4-t-butilfenil)pirazol (973 mg, 97%).

4-(4-t-butilfenil)pirazol (0,5 mmol) se suspendió en MeCN (2 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con NO₂BF₄ (0,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente 10 hasta la temperatura ambiente y se agitó a TA durante 2 h. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida después de haber enfriado bruscamente la reacción con NaHCO₃ acuoso. El residuo se recogió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre 15 MgSO₄ y se concentraron para dejar un aceite amarillo que se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc, 6:4) para dar 4-(4-t-butil-2-nitrofenil)pirazol en forma de un sólido cristalino amarillo (71 mg, 58%).

4-(4-t-butil-2-nitrofenil)pirazol (0,27 mmol) se disol- 20 vieron en EtOH (3 ml) y se trataron con Pd al 10%/C (0,2 eq en peso de compuesto nitro), seguido de NH₄CO₂H (2,7 mmol). Después de 30 min, el catalizador se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua, los sólidos 25 resultantes se filtraron, lavaron con agua y secaron (54 mg, 93%), dando el compuesto del título 20.

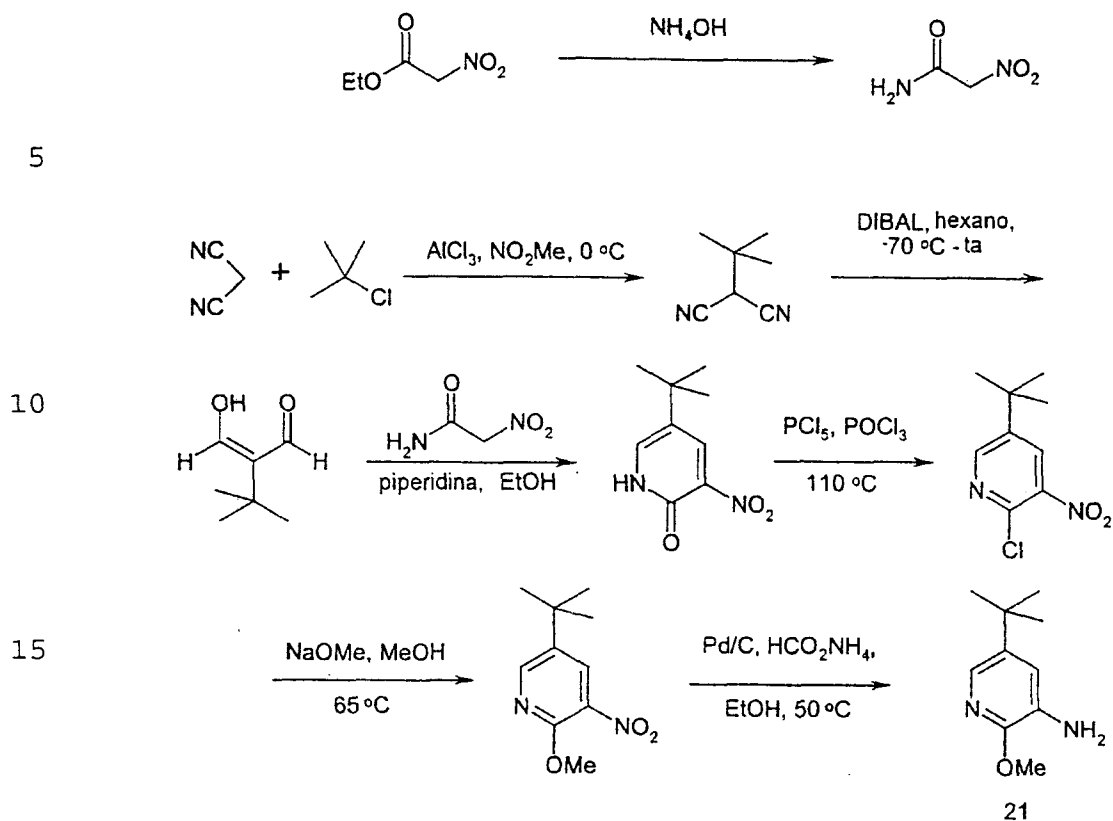
EJEMPLO 21

30

3-amino-2-metoxi-5-terc-butilpiridina

35

177
178



20

Nitroacetato de etilo (3,3 ml, 4,0 g, 29,7 mmol) se añadió a hidróxido de amonio (25 ml, 11%) y se agitó durante una noche según se describe por A.V. Amet et al., Russian Chemical Bulletin, 1996, 45(2), 393-398. La reacción se basificó con ácido clorhídrico 4 N, se extrajo en éter (3 x 25 ml) y luego en EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos en EtOAc reunidos se secaron (sulfato de magnesio), filtraron y evaporaron hasta sequedad para proporcionar nitroacetamida en forma de un sólido amarillo pálido (1,7 g, 16,3 mmol, 55%).

30

Tricloroaluminio (45,5 g, 341 mmol) se añadió lentamente a 100 ml de nitrometano enfriado con hielo bajo nitrógeno. Esto fue seguido por la adición gota a gota de una solución de malononitrilo (21,5 ml, 22,6 g, 341 mmol) en 50 ml de nitrometano a lo largo de una hora, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Seguidamente, se añadió lentamente, a lo largo de 2,5 h, una solución de cloruro de terc-butilo (88

ml, 74,9 g, 809 mmol) en 25 ml de nitrometano, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La reacción se cerró y se almacenó en el congelador durante 60 h. La reacción se enfrió bruscamente añadiendo bicarbonato de sodio acuoso saturado
5 (500 ml) gota a gota a lo largo de 4 h, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla heterogénea se neutralizó adicionalmente con bicarbonato de sodio sólido (50 g). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos
10 reunidos se secaron (sulfato de magnesio) y concentraron en vacío para proporcionar 42 g de un aceite pardo parcialmente cristalino. El residuo se destiló en vacío a 100°C. La primera fracción se recogió y luego comenzó a formarse en el condensador un sólido. El agua de refrigeración se desconectó
15 y el condensador se calentó con una pistola de aire caliente para fundir el sólido. Esta fracción se recogió hasta que no se formó un sólido en el condensador cuando se hizo pasar a través de él agua fría, para proporcionar el dinitrilo deseado en forma de un sólido cremoso de bajo punto de fusión
20 (19 g, 155 mmol, 46%).

Una solución del dinitrilo anterior (961 mg, 7,9 mmol) en hexanos anhidros (50 ml) se enfrió hasta -70°C en un baño de hielo seco/acetona bajo nitrógeno. A lo largo de 20 min se añadió gota a gota DIBAL-H (17,5 ml, 1,0 M en ciclohexano).
25 La mezcla se agitó a -70°C durante 45 min y luego a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente ácido clorhídrico acuoso 2 M (45 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Las capas se
30 separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (sulfato de magnesio), filtraron y evaporaron hasta sequedad para proporcionar el dialdehído deseado en forma de un aceite amarillo viscoso (600 mg, 4,68 mmol, 60%).

35 Una solución del aldehído anterior (271 mg, 2,11 mmol), nitroacetamida (223 mg, 2,14 mmol) y piperidina (al 20% en

178
180

- 178 -

EtOH) (250 μ l, 0,51 mmol) en EtOH absoluto (3 ml) se calentó a 65°C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida
5 sobre gel de sílice (EtOAc) para dar la nitropiridona deseada en forma de un sólido amarillo (280 mg, 1,43 mmol, 67%).

Una mezcla de la nitropiridona (150 mg, 0,76 mmol), pentacloruro de fósforo (199 mg, 0,96 mmol) y oxiclورو de fósforo (1 gota) se calentó a reflujo en un tubo cerrado
10 herméticamente. Después de 2 h, el oxiclورو de fósforo se separó en vacío y el residuo se agitó en hielo/agua (10 ml) durante 18 h. El producto deseado se recogió en forma de un sólido pardo (95 mg, 0,44 mmol, 58%).

A una solución de 2-cloro-3-nitro-5-terc-butil-piridina
15 (30 mg, 0,14 mmol) en MeOH anhidro (1,5 ml) bajo nitrógeno se añadió una solución de metóxido de sodio (1,57 g de sodio en 40 ml de MeOH anhidro) (85 μ l, 0,14 mmol). La reacción se calentó durante una noche en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite fijado a 80-90°C. Los componentes
20 volátiles se separaron en vacío, el residuo se recogió en EtOAc (15 ml), se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y evaporó hasta sequedad. La cromatografía de resolución rápida del residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 10% en hexanos) dió la 2-
25 -metoxi-3-nitro-5-terc-butil-piridina deseada en forma de un sólido amarillo vítreo (12 mg, 0,057 mmol, 41%).

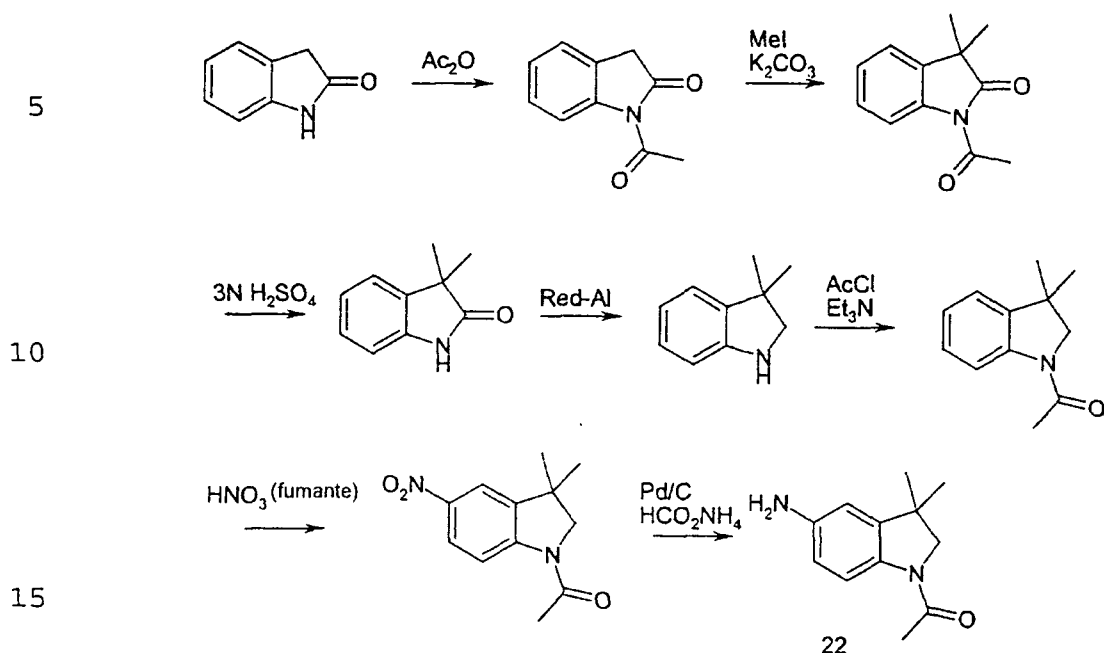
A una suspensión del compuesto intermedio anterior (12 mg, 0,057 mmol) y Pd/C (al 10%, 14 mg) en EtOH absoluto (1 ml) se añadió formiato de amonio (22 mg, 0,35 mmol), y la
30 mezcla se calentó hasta 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de tierra de diatomeas y se aclaró con MeOH. El filtrado se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del enunciado 21 en forma de un sólido pardo (10 mg, 0,055 mmol, 100%).

35

EJEMPLO 22

180
181

N-acetil-5-amino-3,3-dimetilindolina



Una solución de oxindol (5,0 g, 37,5 mmol) en anhídrido acético (7,1 ml, 75,1 mmol) y ácido acético (25 ml) se sometió a reflujo durante 20 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml). Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar N-acetil-oxindol en forma de un sólido blanco (5,2 g, 79%).

Una mezcla de N-acetil-oxindol (2,0 g, 11,4 mmol), yodometano (1,56 ml, 25,1 mmol) y carbonato de potasio (3,1 g, 22,8 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Los sólidos resultantes se filtraron, lavaron con agua y secaron para dar N-acetil-dimetil-oxindol en forma de un sólido naranja (1,9 g, 84%).

Una solución de N-acetil-dimetil-oxindol (500 mg, 2,5 mmol) en una solución de ácido sulfúrico 3 N (7 ml) y THF (7 ml) se sometió a reflujo durante 4 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

181
182

diluyó con éter. La capa etérea se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 30% en hexanos) para dar dimetil-oxindol en forma de un sólido rojo (228 mg, 57%).

Una solución de dimetil-oxindol (220 mg, 1,4 mmol) en tolueno (5 ml) se trató con una solución Red-A1 al 65% en tolueno (0,64 ml, 2,05 mmol) a 80°C. Después de agitar a 100°C durante 4 h, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con una solución de hidróxido de sodio 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de sodio), filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 25% en hexanos) para dar dimetil-indolina en forma de un aceite azul pálido (121 mg, 60%).

Una solución de dimetil-indolina (65 mg, 0,44 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmol) en diclorometano seco (3 ml) se trató con cloruro de acetilo (0,05 ml, 0,66 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua, y el producto se extrajo en éter. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de sodio), filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 30% en hexanos) para dar N-acetil-dimetil-indolina en forma de un aceite amarillo pálido (68 mg, 82%).

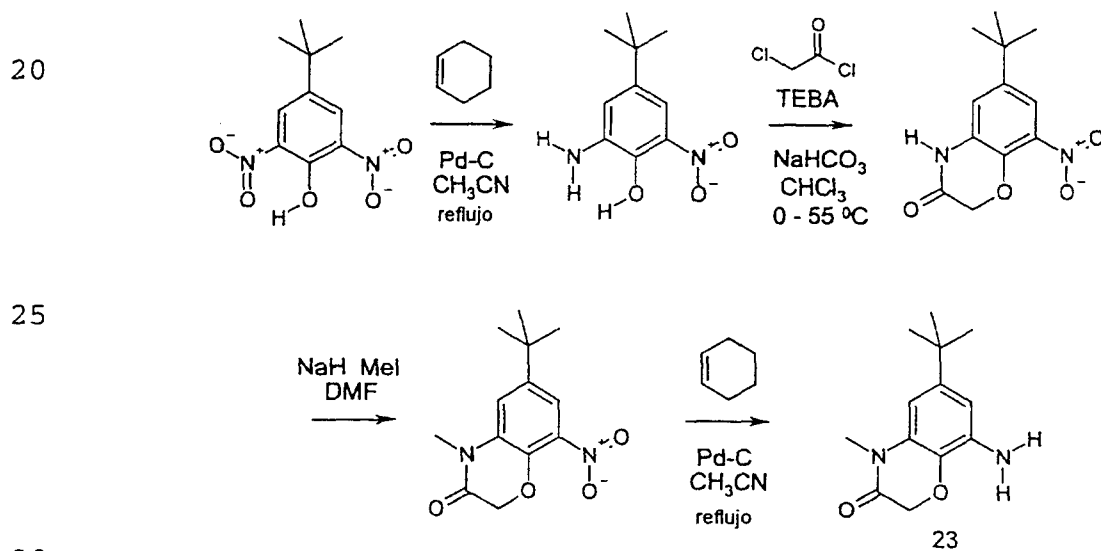
Una solución de N-acetil-dimetil-indolina (65 mg, 0,34 mmol) en ácido acético (2 ml) se trató con ácido nítrico fumante (24 μ l, 0,57 mmol) a la temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con solución saturada de bicarbonato de sodio, y el producto se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de sodio), filtró y concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatogra-

fía de resolución rápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 50% en hexanos) para dar la indolina nitrada deseada en forma de un sólido naranja (66 mg, 67%).

Una mezcla de N-acetil-3,3-dimetil-5-nitroindolina (64 mg, 0,27 mmol), formiato de amonio (86 mg, 1,36 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (5 mg) en MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tarugo corto de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 50% en hexanos) para dar el compuesto del enunciado 22 en forma de un sólido blanco (48 mg, 87%).

EJEMPLO 23

8-amino-6-terc-butil-3-oxo-4-N-metilbenzoxazina



A una solución de 4-terc-butil-2,6-dinitrofenol (3,15 g, 13,13 mmol), disuelta en 100 ml de acetonitrilo, se añadió formiato de amonio (5,0 g, 78,8 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (1,0 g). La mezcla se sometió a reflujo durante 20 min, luego se dejó enfriar y se filtró a través de tierra de

diatomeas. Los residuos se lavaron con EtOAc, y los componentes orgánicos reunidos se evaporaron en vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se filtró a través de un tarugo corto de gel de sílice. Después de la separación de disolvente en vacío, se obtuvo 2-amino-4-terc-butil-6-nitro-fenol en forma de un sólido rojo herrumbre (4,86 mmol; rendimiento del 37%).

A una solución de 2-amino-4-terc-butil-6-nitro-fenol (258 mg, 1,23 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (280 mg, 1,23 mmol) en 5 ml de cloroformo se añadió NaHCO₃ finamente pulverizado (413 mg, 4,92 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota, a través de una jeringa, a lo largo de 15 min, cloruro de α -cloroacetilo (0,12 ml, 1,47 mmol) en 1,5 ml de cloroformo. Una vez que se hubo completado la adición, la mezcla se dejó agitar a 0°C durante 1 h. A continuación, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y, finalmente, se sometió a reflujo suavemente durante 6 h. La mezcla naranja bruta resultante se dejó enfriar y luego se filtró a través de tierra de diatomeas para separar un precipitado blanco que se lavó generosamente con más cloroformo. Después de la separación del disolvente en vacío, el residuo oleoso se trató con agua (40 ml) y se agitó con una espátula, tras lo cual se formó un precipitado amarillo. La 6-terc-butil-8-nitro-3-oxo-benzoxazina pura se filtró, se secó primero bajo una corriente de aire y luego en vacío (1,05 mmol; 85%).

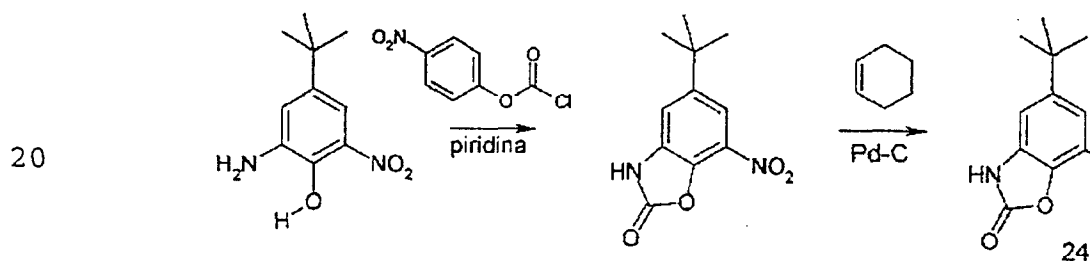
A una solución de 6-terc-butil-8-nitro-3-oxo-benzoxazina (51 mg, 0,20 mmol) en 3,5 ml de DMF a 0°C se añadió en una porción hidruro de sodio (10 mg, 60% en aceite mineral; 0,24 mmol). Después de 20 min, se añadió yoduro de metilo (20 μ l, 0,24 mmol) a través de una jeringa. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla bruta se enfrió bruscamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con agua, luego con salmuera y luego se secaron sobre sulfato

de sodio. La filtración y separación de los disolventes en vacío proporcionó 6-terc-butil-8-nitro-3-oxo-4-N-metilbenzoxazina (100%).

6-terc-butil-8-nitro-3-oxo-4-N-metilbenzoxazina (53 mg, 0,2 mmol) se disolvió en 12,5 ml de acetonitrilo. Se añadieron ciclohexeno (0,20 ml, 2,0 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (75 mg). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas. Los residuos se lavaron con EtOAc, y los componentes orgánicos reunidos se evaporaron en vacío para proporcionar el compuesto del título 23 (100%).

EJEMPLO 24

7-amino-5-terc-butil-3H-benzoxazol-2-ona



25 A una solución de 2-amino-4-terc-butil-6-nitrofenol (300 mg, 1,43 mmol) y piridina (0,30 ml) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (280 mg, 1,39 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h. La solución resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio sólido y se concentró hasta formar un sólido naranja. La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente = EtOAc al 40%/éter de petróleo) proporcionó 5-terc-butil-7-nitro-3H-benzoxazol-2-ona (70%).

5-terc-butil-7-nitro-3H-benzoxazol-2-ona (200 mg, 0,9 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml). Se añadieron ciclohexeno (4 ml) y paladio sobre carbono al 10% (50 mg). La mezcla se

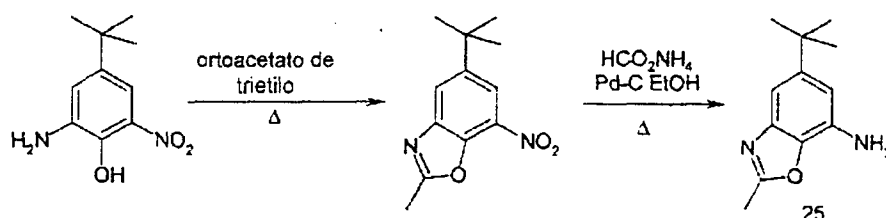
sometió a reflujo durante 3 h, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas. La cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente = EtOAc/éter de petróleo al 25%) proporcionó el compuesto del título 24 (80%).

EJEMPLO 25

7-amino-5-terc-butil-2-metilbenzoxazol

10

15



2-amino-4-terc-butil-6-nitrofenol se disolvió en ortoacetato de trietilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La evaporación de componentes volátiles en vacío proporcionó 5-terc-butil-2-metil-7-nitrobenzoxazol (110 mg).

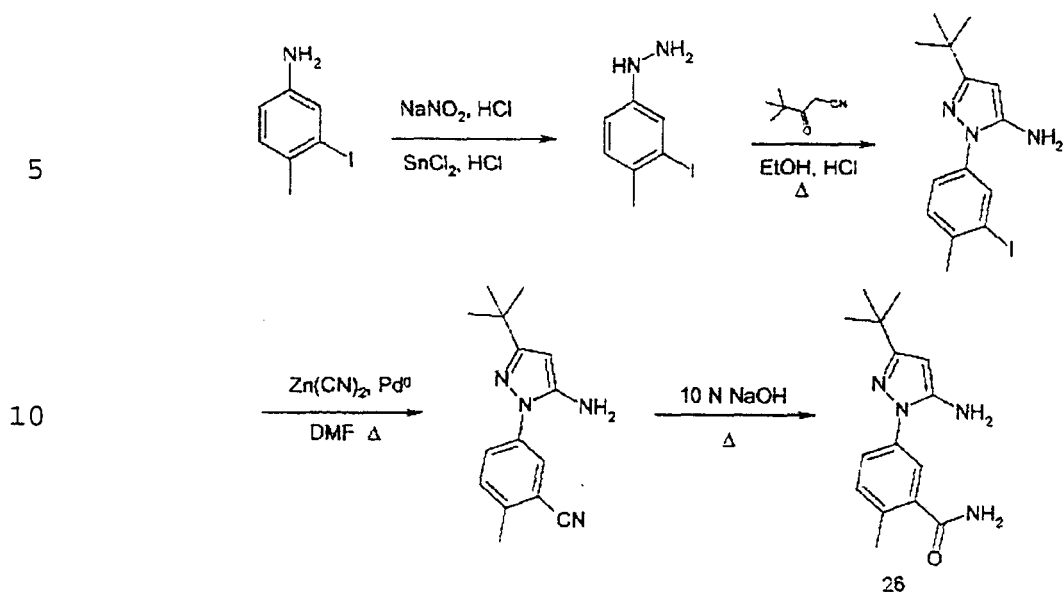
5-terc-butil-2-metil-7-nitrobenzoxazol (100 mg, 0,4 mmol) se disolvió en EtOH (20 ml). Se añadió el catalizador (Pd al 10%/C, 100 mg), seguido de formiato de amonio (160 mg, 0,3 mmol). La mezcla heterogénea resultante se agitó a 100°C durante 1 h. La filtración, seguida de evaporación, proporcionó el compuesto del título 25 (85 mg).

Los Ejemplos 26-29 ejemplifican la síntesis de cuatro heteroaril-aminas que se pueden utilizar como compuesto intermedio IV en los Métodos A-C (Métodos de síntesis general) para preparar compuestos de la fórmula I o Ia.

EJEMPLO 26

35

5-(5-amino-3-terc-butilpirazol-1-il)-2-metilbenzamida



15

3-yodo-4-metilfenilamina (10 g, 43 mmol) se disolvió en HCl 6 N (40 ml), se enfrió hasta 0°C, y se agitó vigorosamente a lo largo del proceso. Nitrito de sodio (2,9 g, 1,03 equiv.) se disolvió en agua (5 ml), y esta solución se añadió a la reacción de una manera gota a gota. Después de 30 min, se añadió a través de un embudo de adición cloruro de estaño (II) dihidrato (22,8 g, 1 mol) en HCl 6 N (100 ml) y la suspensión de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. El pH se ajustó a 14 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 40% y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (6 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y concentró para dar 3-yodo-4-metilfenilhidrazina (7 g, 57%). Este material se utilizó directamente sin purificación adicional.

30 Una solución de la fenilhidrazina anterior (5,08 g, 22 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (3,06 g, 1,1 equiv.) en EtOH (100 ml) que contenía HCl concentrado (3 ml) se sometió a reflujo durante 17 h y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. El pH se ajustó a 14 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 40%. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y concentró

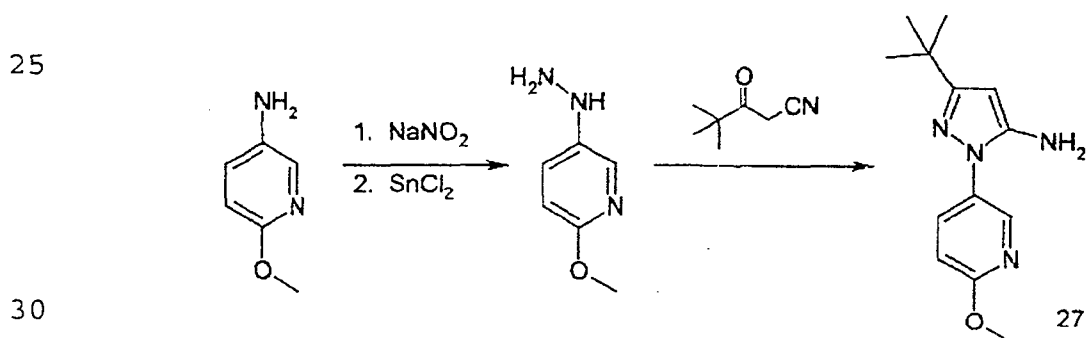
187
188

para dar 5-terc-butil-2-(3-yodo-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (6,3 g, 86%). Este material se utilizó directamente sin purificación adicional.

5-terc-butil-2-(3-yodo-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (2 g, 5,6 mmol) se combinó con cianuro de zinc (397 mg, 0,6 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (325 mg, 5% en moles) en dimetilformamida desoxigenada (10 ml). La suspensión amarilla resultante se calentó a 100°C durante 4 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y HCl 2 N. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (6 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 20%, para dar 1,3 g (91%) del nitrilo deseado.

El nitrilo anterior (150 mg, 0,6 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó hasta 100°C en presencia de NaOH 10 N durante 2 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se neutralizó con HCl al 50%, se extrajo con EtOAc (6 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el compuesto del título 26 (130 mg, 80%).

EJEMPLO 27



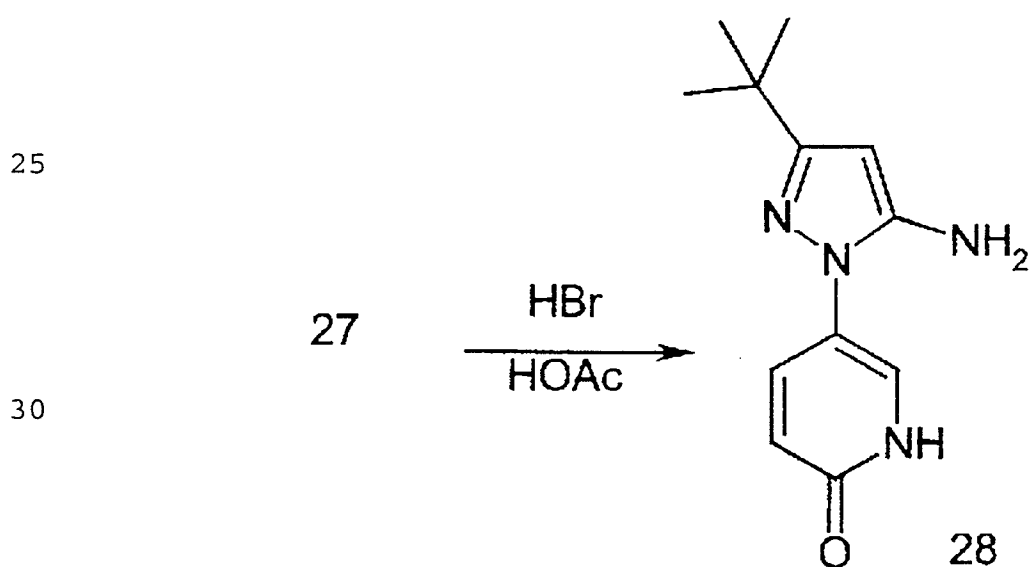
5-amino-2-metoxipiridina (5,0 g, 40 mmol) se disolvió en HCl 6 N (10 ml), se enfrió hasta 0°C y se agitó vigorosamente a lo largo del proceso. Nitrito de sodio (2,8 g, 41 mmol) se disolvió en agua (10 ml), y esta solución se añadió a la

solución de reacción. Después de 30 min, se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (52 g, 230 mmol) en HCl 6 N (20 ml), y la suspensión de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 h. El pH se ajustó a 13 con solución acuosa de hidróxido de potasio al 40%. Se añadió etiléter y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 70 ml), se secó (MgSO₄) y concentró para dar 5-hidrazino-2-metoxipiridina en forma de un sólido naranja (5,1 g).

Una solución de 5-hidrazino-2-metoxipiridina (2,5 g, 18 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (2,3 g, 18 mmol) en tolueno (50 ml) se sometió a reflujo durante 17 h en un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 30% para dar el compuesto del título 27 en forma de un sólido de color canela (3,5 g, 80%).

EJEMPLO 28

20 5-amino-3-terc-butil-1-(2-piridona-5-il)pirazol



A una solución del producto del Ejemplo 27 (0,6 g, 2,4 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió HBr al 48% en ácido acético (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 15 min, se enfrió hasta la temperatura ambiente y el pH se ajustó a 7,5 con solución de hidróxido de sodio acuosa al 10%. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un sólido de color canela. El compuesto del título 28 (0,46 g, 82%) se obtuvo después de la recristalización en éter.

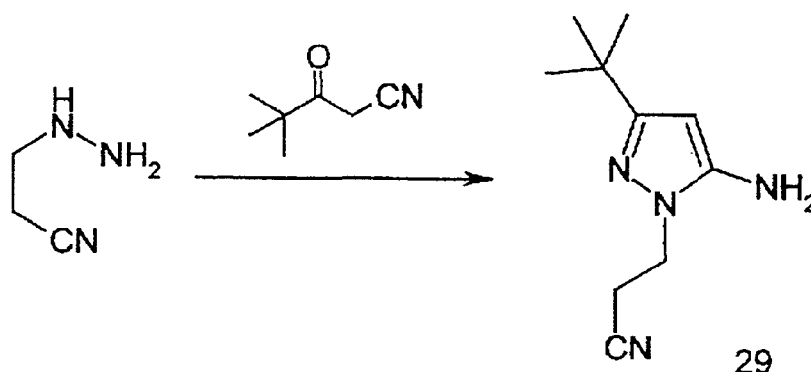
10

EJEMPLO 29

5-amino-3-terc-butil-1-(2-cianoetil)pirazol

15

20



25

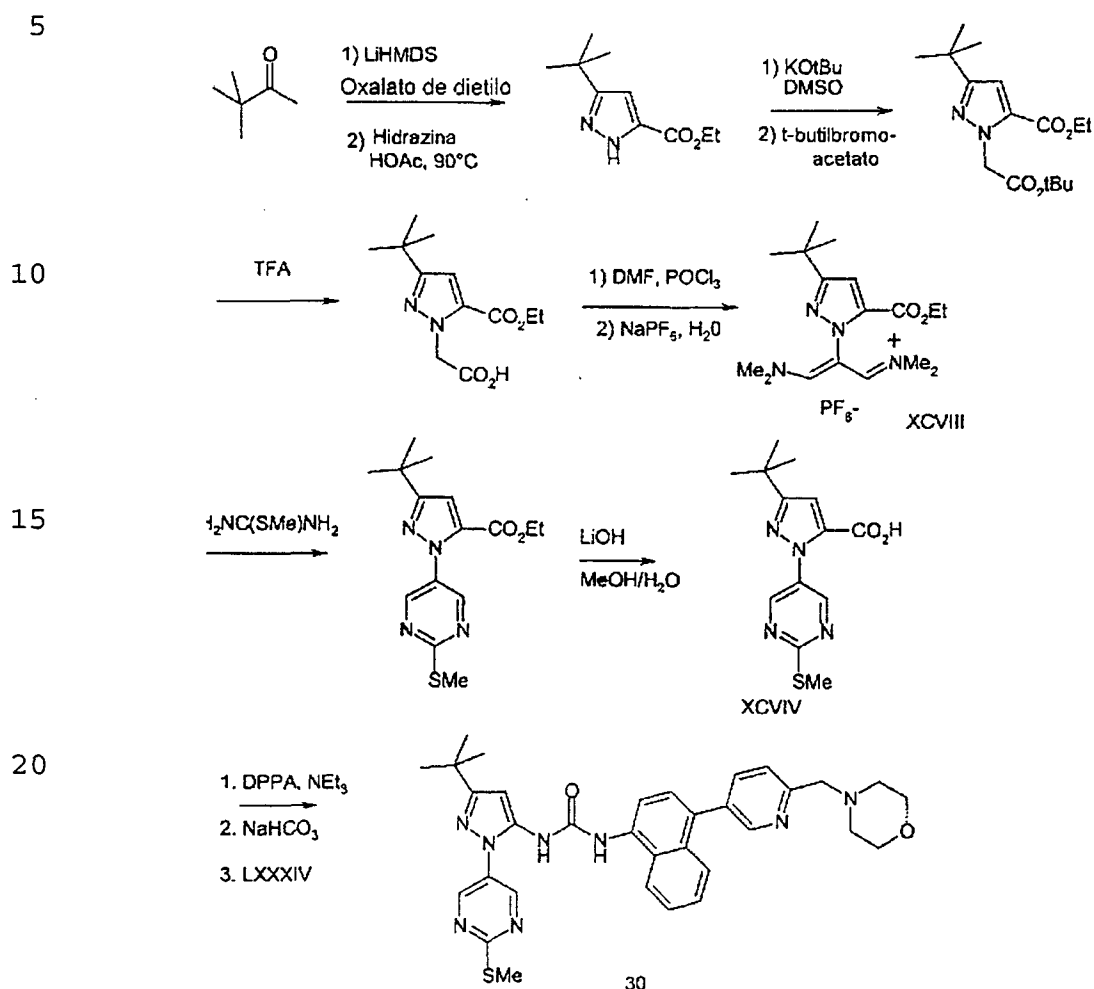
30

Una solución de 2-cianoetilhidrazina (3,0 g, 35 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (4,2 g, 34 mmol) en tolueno (50 ml) se sometió a reflujo durante 17 h en un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró. La cromatografía en columna del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 50%) proporcionó el compuesto del título 29 en forma de un sólido incoloro (2,6 g, 40%).

35

EJEMPLO 30

1-[5-terc-butil-2-(2-metiltiopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-il]naftalen-1-il]-urea:



Pinacolona (100 mmol) y oxalato de dietilo (120 mmol) se disolvieron en THF (200 ml), se enfriaron hasta -78°C y se trataron con LiHMDS (120 mmol, 1 M en THF). El baño de hielo se retiró y se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente. Después de 2 h, los componentes volátiles se separaron y el residuo bruto se disolvió en HOAc glacial (200 ml). Se añadió monohidrato de hidrazina (110 mmol), y la reacción se colocó en un baño de aceite a 90°C y se agitó durante una noche. El HOAc se separó a presión

reducida y el residuo bruto se recogió en NaHCO_3 acuoso para dar una solución de pH 6. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar el éster de pirazol deseado (12,9 g, 66%).

5 KOt-Bu (67 mmol) se disolvió en DMSO (120 ml). El éster de pirazol procedente de antes (12 g, 61 mmol) se añadió en una porción y la reacción se agitó durante 15 min. Se añadió bromoacetato de t-butilo (92 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. DMSO se separó a presión
10 reducida, y el residuo bruto se diluyó con hielo/agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dejar una mezcla isómera de pirazoles en forma de un aceite naranja (21 g). El isómero deseado se aisló en forma de un aceite a
15 través de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 (13,3 g, 70%).

El diéster de pirazol (13,3 g, 43 mmol) se disolvió en TFA puro (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los componentes volátiles se separaron y el residuo
20 bruto se diluyó con hielo/agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los componentes orgánicos se reunieron, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dejar el ácido carboxílico deseado en forma de un aceite espeso que cristalizó parcialmente (10,2 g, 94%).

25 DMF anhidra (282 mmol) se enfrió hasta 0°C y trató con POCl_3 (161 mmol). Después de 5 min, se añadió el derivado de ácido pirazolacético anterior (10,2 g, 40 mmol) y la suspensión se transfirió a un baño de aceite a 110°C . La reacción se agitó durante 2 h, durante las cuales todos los sólidos se
30 disolvieron. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se vertió en una solución agitada de NaPF_6 (80 mmol) en agua (400 ml). Cuando se completó la precipitación de los sólidos, éstos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron dando la sal de vinamidinio XCVIII deseada (14,6
35 g, 78%).

La sal XCVIII anterior (233 mg, 0,5 mmol) se recogió en

DMSO (10 ml) y se trató con sulfato de S-metilisotiourea (0,25 mmol) y K_2CO_3 (0,25 mmol). La reacción se transfirió a un baño de aceite a 90°C y se agitó durante 2 h. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida, después de
5 dejar que la reacción se enfriara a la temperatura ambiente. El residuo se recogió en hielo/agua y se extrajo con dietiléter. Los componentes orgánicos se reunieron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dejar un alquitrán pardo. El éster etílico deseado se purificó mediante cromatografía
10 sobre una columna de gel de sílice eluyendo con $CH_2Cl_2/EtOAc$, 1:1, para dar un aceite amarillo que cristalizó tras reposar (157 mg, 98%).

El éster anterior (150 mg, 0,47 mmol) se disolvió en MeOH (4 ml) y agua (1 ml), se trató con LiOH monhidrato (0,7
15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los componentes volátiles se separaron, el residuo se diluyó con agua y se neutralizó hasta pH 4 con ácido sulfúrico 1 N. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron (113 mg, 82%).

El ácido carboxílico resultante (105 mg, 0,36 mmol) se suspendió en benceno (4 ml) y se trató con trietilamina (0,61 mmol). La solución resultante se trató con difenilfosforilazida (DPPA) (0,54 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 h. Los componentes orgánicos se lavaron
25 con $NaHCO_3$ acuoso, agua, se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. La solución resultante se trató con LXXXIV (Ejemplo 4) (115 mg, 0,36 mmol) y la reacción se dispuso en un baño de aceite a 90°C durante 1 h. Los componentes volátiles se separaron y el residuo bruto se purificó sobre dos placas de
30 CCF preparativa eluyendo con $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1, para dar el compuesto del título 30 en forma de un sólido blancuzco (61 mg, 28%).

Al sustituir el sulfato de S-metilisotiourea utilizando la reacción con XCVIII, se pueden obtener otras pirimidinas
35 sustituidas correspondientes a XCVIV. Por ejemplo, la utilización de hidrocloruro de acetamidina proporcionaría el

análogo de 2-metilpirimidina de XCVIV. Sulfato de O-metilisotiourea y carbonato de guanidina darían los análogos de 2-metoxipirimidina y 2-aminopirimidina, respectivamente. Al reemplazar hidrazina monohidrato o N-metilhidrazina por sulfato de S-metilisotiourea se puede obtener un anillo de pirazol-4-ilo ó 1-metilpirazol-4-ilo, respectivamente, en lugar de la pirimidina sustituida en XCVIV. Cada uno de estos análogos de XCVIV se puede considerar como se ha descrito anteriormente para proporcionar los correspondientes análogos de 30.

Los ejemplos 31-36, ejemplifican síntesis de naftilaminas sustituidas que se pueden utilizar como compuesto intermedio VI (D'-NH₂) según se describe en los Métodos B y C y los Métodos de síntesis general para producir diversos compuestos de la invención.

EJEMPLO 31

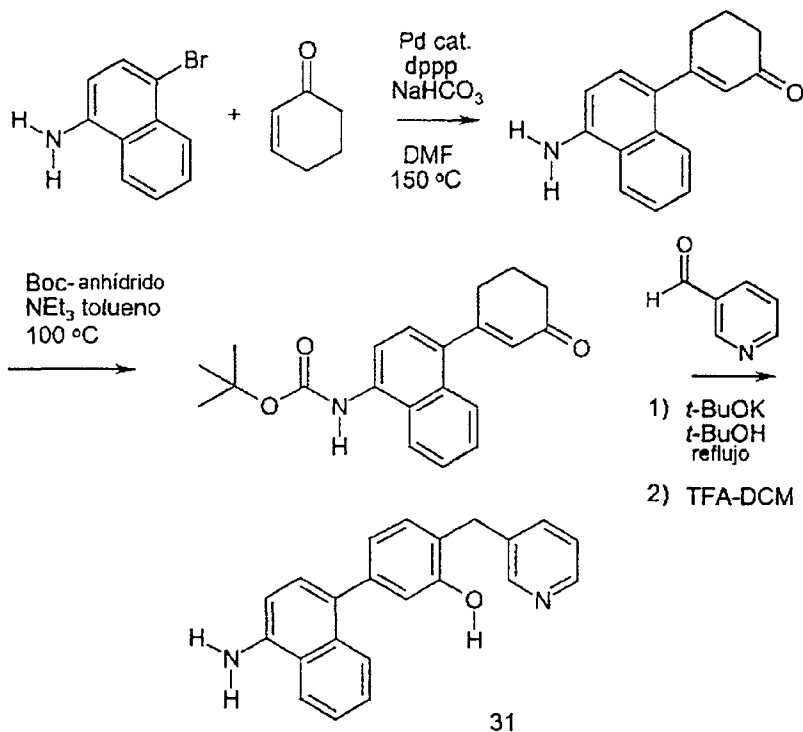
5-(4-aminonaftalen-1-il)-2-piridin-3-ilmetilfenol

20

25

30

35



A un tubo que contiene una solución de 2,0 g de 1-amino-4-bromonaftaleno (9,0 mmol; 1 equiv.) en 70 ml de DMF se añadieron 1,75 ml de 2-ciclohexen-1-ona (18,0 mmol; 2,0 equiv.), 2,3 g de bicarbonato de sodio (27,0 mmol; 3,0 equiv.) y 186 mg de 1,3-bis(difenilfosfina)propano (dppp; 0,45 mmol; 0,05 equiv.). Una corriente de gas nitrógeno seco se burbujeó a través de la mezcla durante 15 min y luego se añadieron 316 mg de cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio-(II) (0,45 mmol; 0,05 equiv.), y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 150°C durante 8 h, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (150 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. La mezcla se lavó con agua y luego con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), filtró y concentró. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO₂, utilizando EtOAc al 10 a 50% en mezclas de hexanos como eluyentes para dar 2,0 g de un líquido espeso que consistía en 3-(4-aminonaftalen-1-il)ciclohex-2-enona y DMF (relación molar 1:2, respectivamente, 5,22 mmol de naftilamina; 58% de rendimiento teórico).

A una solución de 4,0 g de 3-(4-aminonaftalen-1-il)ciclohex-2-enona:DMF (1:2; 10,4 mmol; 1 equiv.) en 50 ml de tolueno se añadieron 2,72 g de dicarbonato de di-terc-butilo (12,5 mmol; 1,2 equiv.) y 1,5 ml de trietilamina (10,4 mmol; 1 equiv.). La mezcla se calentó hasta 100°C durante una noche y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con HCl acuoso al 0,1% (2 x 50 ml), agua, salmuera, se secó (MgSO₄), filtró y concentró. El producto bruto precipitó y se lavó con EtOAc al 10% en hexano para proporcionar, después de la filtración, 2,5 g de carbamato de terc-butilo deseado (7,4 mmol; 71% del rendimiento teórico).

A una solución de 186 mg del carbamato de terc-butil-naftilo anterior (0,55 mmol; 1 equiv.) en 1,6 ml de terc-butanol anhidro se añadieron 52 µl de piridina-3-carboxaldehído (0,55 mmol; 1 equiv.) y 1,65 ml de solución de terc-butóxido de potasio (1,0 M; 1,32 mmol; 3 equiv.). La mezcla

195
196

se calentó a reflujo durante una noche y luego se enfrió. Se añadieron MeOH (5 ml) y solución de HCl en dioxano (4,0 ml) hasta pH ~ 1 y luego la reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió
5 bruscamente con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa acuosa se trató con solución acuosa de NaOH 4 N hasta pH ~ 12 y se extrajo 2 veces más. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron para
10 proporcionar una mezcla de productos brutos, que incluía naftilamina todavía protegida en forma del carbamato. Por lo tanto, el residuo se recogió en diclorometano (3 ml), se trató con 2 ml de TFA y se dejó agitar durante un fin de semana a la temperatura ambiente. La mezcla se enfrió
15 bruscamente y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y filtró. Los componentes volátiles se separaron en vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ utilizando EtOAc al 50 a 100% en mezclas eluyentes de
20 hexano dando 35 mg (0,11 mmol; 20% de rendimiento teórico) del compuesto del título 31.

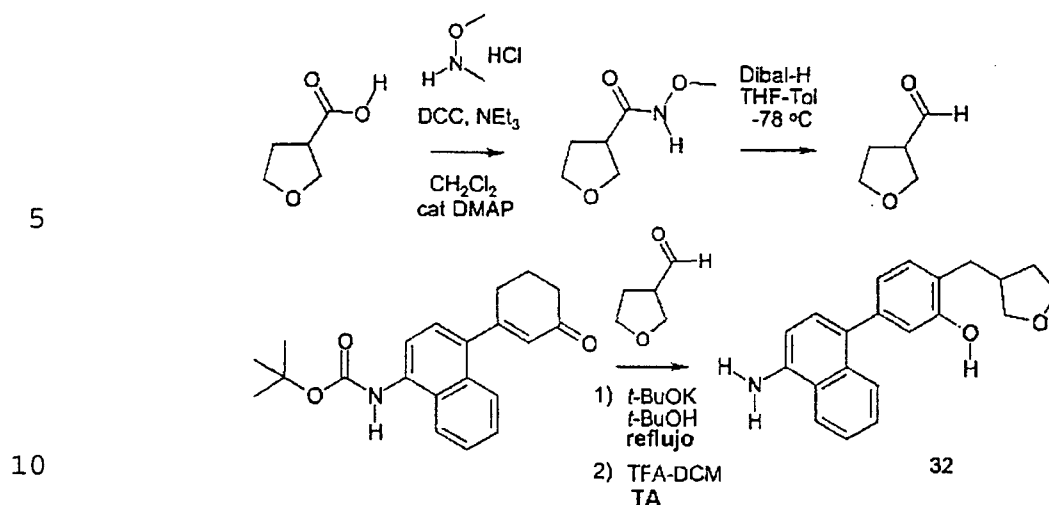
EJEMPLO 32

25 5-(4-aminonaftalen-1-il)-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)fenol

30

35

196
197



A una solución de 3,16 g de ácido tetrahydro-3-furoico (27 mmol; 1 equiv.) en 25 ml de diclorometano anhidro se añadieron 7,85 g de diciclohexilcarbodiimida (38 mmol; 1,4 equiv.) y 4,54 ml de trietilamina (32,6 mmol; 1,2 equiv.). A continuación, se añadió hidrocloreuro de N-metil-metanolamina, seguido de 60 mg de DMAP (4-dimetilamino)piridina. De ello se derivó una reacción exotérmica y se añadieron 25 ml adicionales de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, luego se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se trató con éter, y el sólido blanco se separó por filtración y se retiró. El disolvente se separó de las aguas madre y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 , utilizando EtOAc al 15-25% en hexanos como mezclas de eluyentes para proporcionar la amida deseada en forma de un aceite incoloro (55% de rendimiento teórico) que todavía contenía 10% de diciclohexilurea. Esto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

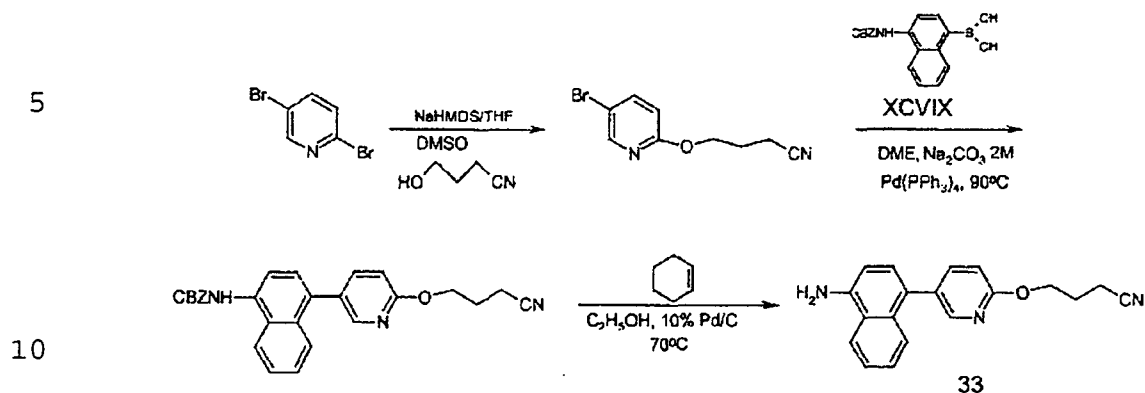
A una solución de 1,0 g de la amida anterior (6,28 mmol; 1 equiv.) en 60 ml de THF anhidro a -78°C se añadieron 12,6 ml de una solución DIBAL-H 1,0 M en tolueno gota a gota a través de una jeringa (12,6 mmol; 2,0 equiv.). Después de agitar durante 30 min a -78°C , la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con 50 ml de MeOH y 50 ml de agua. La

197
198

mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se añadieron 250 ml de éter. Se añadió solución acuosa de HCl 1 N hasta que todos los sólidos se habían disueltos. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo adicionalmente
5 con 2 x 100 ml de éter. Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , luego salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando MeOH al 0-5% en diclorometano como mezclas
10 eluyentes. Se obtuvo el aldehído 3-tetrahidrofuroico deseado en forma de un aceite incoloro impuro muy volátil (200 mg).

A una solución de 200 mg de carbamato de ter-butil-naftilo (0,59 mmol; 1 equiv.) en 1,6 ml de terc-butanol anhidro se añadieron 200 mg de aldehído 3-tetrahidrofuroico de antes
15 (en exceso) y 1,78 ml de solución de terc-butoxido de potasio en terc-butanol (1,0 M; 1,78 mmol; 3 equiv.). La mezcla se calentó hasta 40°C durante una noche, luego se enfrió y se enfrió bruscamente con solución acuosa saturada de NH_4Cl . El producto se extrajo con una mezcla de diclorometano/metanol
20 (3 x 100 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El análisis por ^1H -RMN reveló que sólo el 10% de la enona se había consumido. El residuo (300 mg) se disolvió en 4,0 ml de diclorometano y se trató con 4 ml de una mezcla 1:1 de diclorometano: TFA. La
25 mezcla se agitó durante 1,5 h, después se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se basificó con solución de NaOH 4 N y se extrajo con diclorometano/metanol (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron y concentraron. El
30 producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 10 a 50% en mezclas eluyentes de hexano para dar el compuesto del título 32 (35 mg; 0,11 mmol; 19% del rendimiento teórico).

4-[5-(4-aminonaftalen-1-il)piridin-2-iloxi]butironitrilo



A 2,5-dibromopiridina (500 mg, 2,1 mmol) y 3-ciano-1-
 15 -propanol (270 mg, 3,1 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió
 hexametildisilazida de sodio 1 M (2,1 ml, 2,1 mmol). La
 reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche.
 A la reacción se añadió EtOAc, y la mezcla se lavó con agua
 (2 x 10 ml). La fracción de EtOAc se secó sobre sulfato de
 20 sodio anhidro y se evaporó en un evaporador rotatorio. El
 producto bruto se purificó por cromatografía en columna de
 resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al
 40%/hexanos para dar 200 mg de 5-bromo-2-cianopropiloxipiri-
 dina en forma de un sólido amarillo pálido (39,3%).

25 Al compuesto intermedio anterior (100 mg, 0,4 mmol) y
 ácido naftilbórico CBZ-prottegido XCVIX (preparado según se
 describe para el análogo Boc XCI en el Ejemplo 17) (200 mg,
 0,62 mmol) en DME (4 ml) se añadió solución de carbonato de
 sodio 2 M (2 ml). La solución se purgó con nitrógeno durante
 30 10 min y a esto se añadió tetrakis(trifenilfosfina) de paladio
 (20 mg). La reacción se calentó a 90°C durante 48 h y luego
 se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la reacción se
 añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml). La
 fracción en EtOAc se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se
 35 filtró y concentró. El producto bruto se purificó por
 cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de

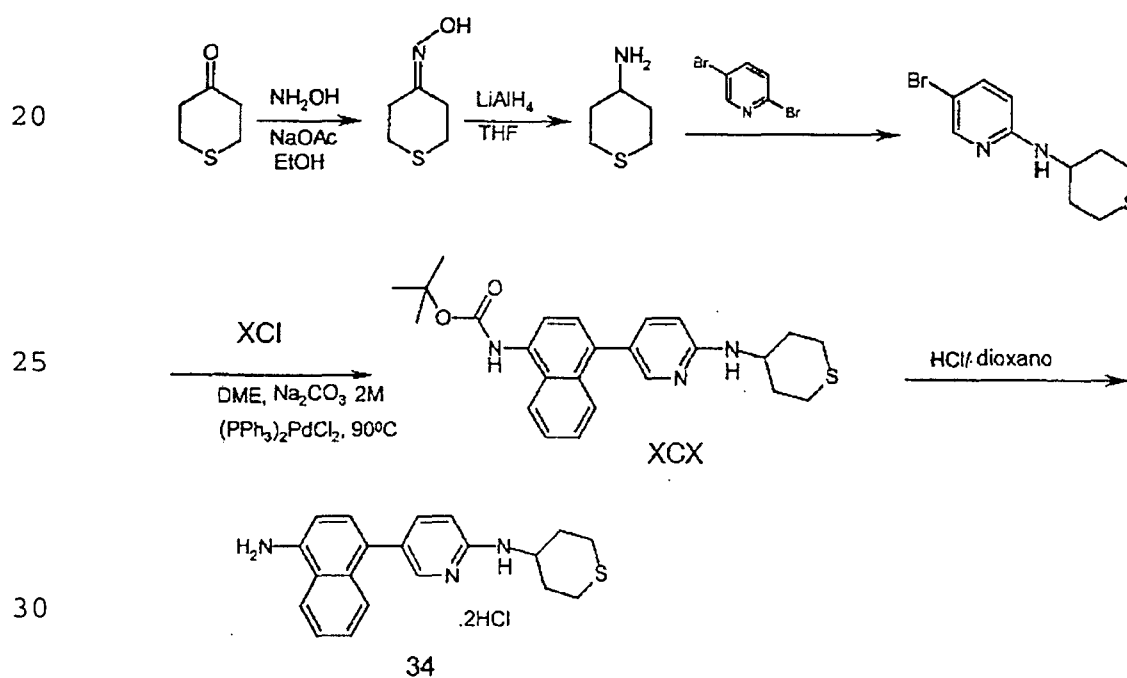
199
200

sílice eluyendo con EtOAc al 40%/hexanos para dar 70 mg de producto (39%).

Al producto acoplado anterior (70 mg, 0,16 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió ciclohexeno (263 mg, 3,2 mmol) y Pd al 10%/C (20 mg). La reacción se calentó bajo nitrógeno durante una noche y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se filtró sobre tierra de diatomeas, se lavó con MeOH y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50%/hexanos para dar 15 mg del compuesto del título 33 (31%).

EJEMPLO 34

15 Dihidrocloruro de [5-(4-aminonaftalen-1-il)piridin-2-il]-(tetrahidrotiopiran-4-il) amina



A tetrahidro-1,4-tiopirona (2,0 g, 17,2 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (2,0 g, 28,7 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió acetato de sodio trihidrato (4,0 g, 29,4 mmol) en

~~200~~
201

20 ml de agua. La reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta 15 ml en un evaporador rotatorio. El residuo se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar 2,0 g de producto oxima en
5 forma de un sólido blanco p.f. 80-83°C (88,7%).

A un matraz seco que contenía THF (20 ml) e hidruro de litio y aluminio 1 M en dietiléter (19 ml) a temperatura ambiente se añadió la oxima procedente de antes (500 mg, 3,82 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se
10 enfrió hasta la temperatura ambiente y el LAH en exceso se enfrió bruscamente con hielo/agua. La extracción con EtOAc y la concentración dieron 340 mg (76%) del 4-aminotetrahidro-
tiopirano deseado.

A la amina anterior (170 mg, 1,4 mmol) en piridina seca
15 (1 ml) se añadió 2,5-dibromopiridina (250 mg, 1,1 mmol) y la reacción se calentó a 110-120°C durante 5 días. La reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de
20 resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 30%/hexanos como eluyente para dar 100 mg de producto puro (33,3%).

Al compuesto intermedio anterior (80 mg, 0,293 mmol) y ácido naftilbórico BOC-prottegido XCI (Ejemplo 17) (140 mg,
25 0,488 mmol) en DME (4 ml) se añadió carbonato de sodio 2 M (2 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (15 mg). La reacción se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 18 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio
30 anhidro y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 30%/hexanos como eluyente para dar 110 mg de producto XCX puro (86,0%).

35 Al XCX (35 mg, 0,08 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió HCl 4 M/dioxano (0,6 ml). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 48 h. La adición de dietiléter dió el producto en forma de la sal hidroc্লoruro que se filtro, dando 18 mg (55%) del compuesto del título 34.

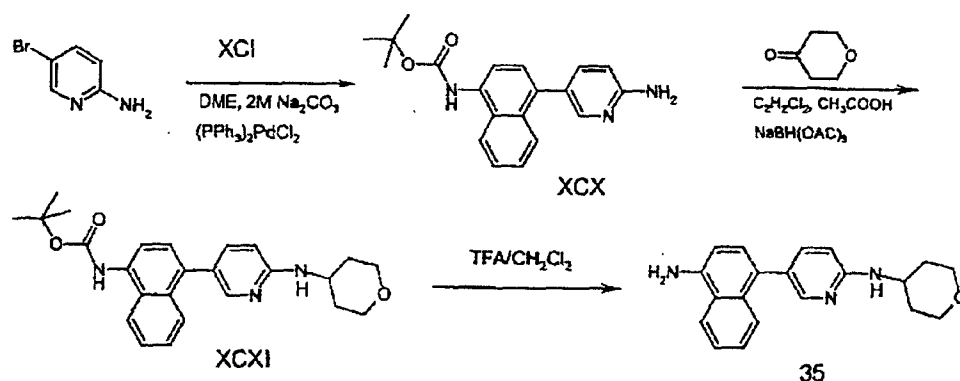
5

EJEMPLO 35

Dihidroc্লoruro de [5-(4-aminonaftalan-1-il)piridin-2-il] -
- (tetrahidropiran-4-il) amina

10

15



20

25

30

A 2-amino-5-bromopiridina (250 mg, 1,44 mmol) y ácido naftilbórico BOC-protegido XCI (Ejemplo 17) (688 mg, 2,4 mmol) en 5 ml de DME se añadió carbonato de sodio 2 M (2,5 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (30 mg). La reacción se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 18 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40%/hexanos para dar 370 mg de producto XCX acoplado (76,4%).

35

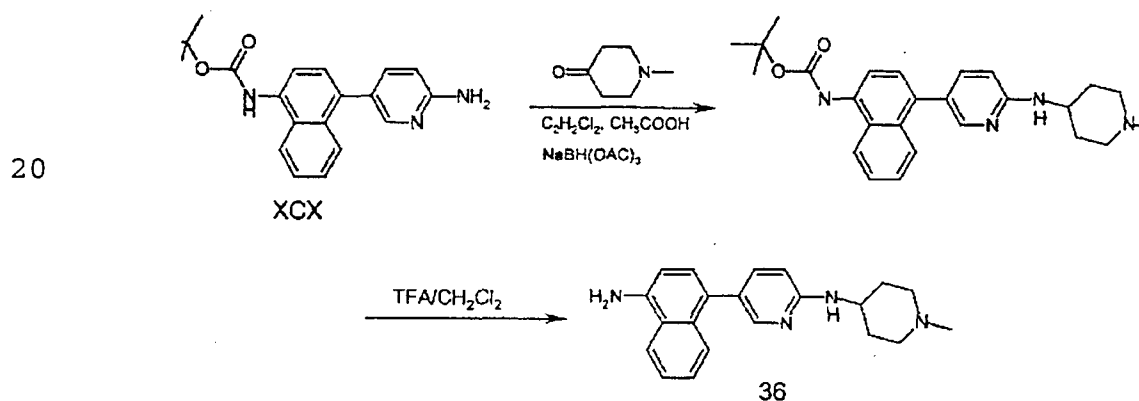
Al compuesto intermedio anterior (200 mg, 0,597 mmol) y tetrahidropiranona (120 mg, 1,19 mmol) en dicloroetano (5 ml) se añadió ácido acético glacial (0,2 ml, 3,58 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (380 mg, 1,79 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y luego se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 50%/hexanos como eluyente para dar 120 mg de XCXI (48,0%).

5 El producto anterior, XCX, se disolvió en diclorometano (3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La reacción se agitó durante 3 h y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se
10 concentró para dar 90 mg del compuesto del título 35 (98,5%).

EJEMPLO 36

15 [5-(4-aminonaftalen-1-il)piridin-2-il]-(1-metilpiperidin-4-il)amina



A una mezcla de XCX (Ejemplo 35) (110 mg, 0,33 mmol) y 1-metil-4-piperidona (80 mg, 0,7 mmol) en dicloroetano (6 ml) se añadió ácido acético glacial (120 mg, 2,0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (220 mg, 1,03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 h y luego se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida sobre gel de sílice
35 utilizando MeOH al 10%/CH₂Cl₂ /TEA al 0,1% como eluyente para dar 60 mg de producto puro (42,0%).

203
204

El producto anterior se disolvió en diclorometano (3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La reacción se agitó durante 2,5 h y se concentró para dar 94 mg del compuesto del título 36 (100%).

5

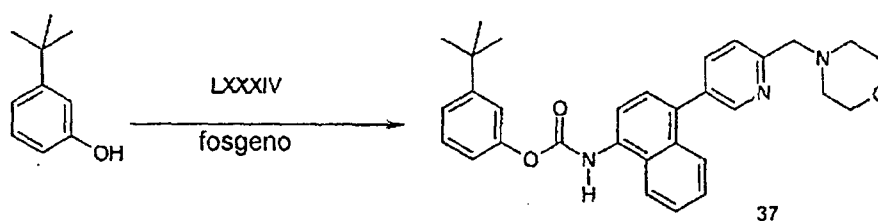
EJEMPLO 37

El Ejemplo 37 ilustra la síntesis de un compuesto de fórmula III, en la que E es O.

10

Ester 3-terc-butilfenílico de ácido [4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]carbámico

15



20

LXXXIV (Ejemplo 4) (100 mg, 0,31 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml). Se añadió un volumen igual de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la solución bifásica se enfrió hasta 0°C. Durante la adición de fosgeno (1,93 M en tolueno, 0,40 ml), se detuvo la agitación. Inmediatamente después se reanudó la agitación durante 15 min con la mezcla de reacción a 0°C. Las capas se separaron, los componentes orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio sólido y se concentraron hasta aproximadamente 5 ml de solución. Se

25

añadió 3-terc-butilfenol (100 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La cromatografía de resolución rápida, utilizando EtOAc como eluyente, proporcionó 71 mg del compuesto del título 37.

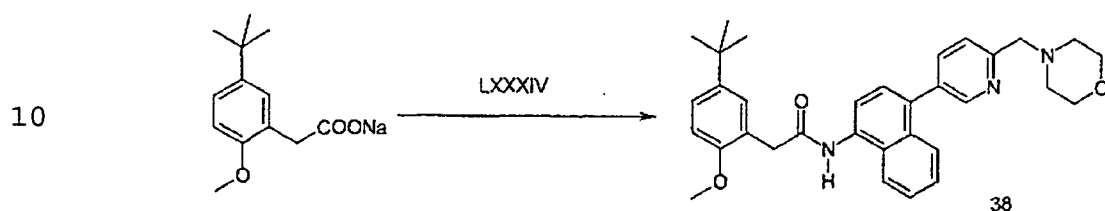
35

204
205

EJEMPLO 38

El Ejemplo 38 ilustra la síntesis de un compuesto de la fórmula III, en la que E es CH₂.

5 2-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-N-[4-(6-morfolin-4-ilmetilpi-
ridin-3-il)naftalen-1-il]acetamida



LXXXIV (Ejemplo 4) (100 mg, 0,4 mmol) y la sal sódica
15 del ácido 5-terc-butil-2-metoxifenilacético (154 mg, 0,4
mmol) se disolvieron en diclorometano (15 ml). Se añadió
hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
(172 mg, 0,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente durante 16 h. La purificación por HPLC
20 proporcionó 30 mg del compuesto del título 39.

Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon por
métodos análogos a los descritos anteriormente:

- 1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-
25 -ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metilfenil)-3-{4-[6-morfolin-4-ilmetil)-
piridin-3-il]naftalen-1-il}urea
1-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-mor-
folin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
30 1-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-
-il)-naftalen-1-il]urea
1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-
35 -3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-

205
206

- piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
Amida de ácido 1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-
-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilmetil)-piperidina-3-
-carboxílico
- 5 1-(5-isopropil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(5-sec-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metoximetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
10 -ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-{6-[(tetrahidro-furan-3-
-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-{6-[(3-metoxi-fenil)-
-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)urea
15 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-
til-pirazin-2-il)-naftalen-1-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-{[(2-ciano-etil)-
-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-
-naftalen-1-il]urea
20 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-{[(2-ciano-etil)-
-piridin-3-ilmetil-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-
-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
25 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-1λ4-tiomorfo-
lin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-tetrahidro-
30 -tiopiran-4-ilamino)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfo-
lin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-piperi-
din-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea
35 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metoximetil-
-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea

- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- {4- [6- (2-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil) -piridin-3-il] -naftalen-1-il}urea
- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- {4- [6- (2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilmetil) -piridin-3-il] -naftalen-1-il}urea
- 5 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- {4- [6- (2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilmetil) -piridin-3-il] -naftalen-1-il}urea
- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- {4- [6- (3-oxo-piperazin-1-ilmetil) -piridin-3-il] -naftalen-1-il}urea
- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- {4- [6- (4-metil-piperazin-1-ilmetil) -piridin-3-il] -naftalen-1-il}urea
- 10 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- {4- [6- (4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil) -piridin-3-il] -naftalen-1-il}urea
- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- {4- [6- (morfolina-4-carbonil) -piridin-3-il] -naftalen-1-il}urea
- 15 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- {4- [6- (piridin-3-iloxi) -piridin-3-il] -naftalen-1-il}urea
- 1- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil) -3- {4- [6- (tetrahidro-piran-4-ilamino) -piridin-3-il] -naftalen-1-il}urea
- 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- {4- [6- [(3-metoxi-propil) -metil-amino] -piridin-3-il] -naftalen-1-il}urea
- 20 1- (5-terc-butil-2-metil-fenil) -3- {4- [6- morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il] -naftalen-1-il}urea
- 1- (5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il) -3- {4- [6- morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il] -naftalen-1-il}urea
- 25 1- (6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il) -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) -naftalen-1-il]urea
- 1- [4- (6- { [bis- (2-ciano-etil) amino] -metil} -piridin-3-il) -naftalen-1-il] -3- (5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea
- 1- [5- (1,1-dimetil-propil) -2-metoxi-fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) -naftalen-1-il]urea
- 30 1- [5-terc-butil-2- (1H-pirazol-4-il) -fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) -naftalen-1-il]urea
- 1- [5-terc-butil-2- (2-metil-pirimidin-5-il) -fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) -naftalen-1-il]urea
- 35 1- [5-terc-butil-2- (3-hidroxi-propil) -fenil] -3- [4- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il) -naftalen-1-il]urea

- 1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea
N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-il)-acetamida
- 5 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-N-metil-acetamida
- 10 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metanosulfonamida.
- 15 da.

EVALUACIÓN DE PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Inhibición de la producción de TNF en células THP

20

La inhibición de la producción de citoquinas se puede observar midiendo la inhibición de TNF α en células THP estimuladas con lipopolisacáridos (por ejemplo, véase W. Prichett et al., 1995, J. Inflammation, 45, 97). Todas las

25 células y los reactivos se diluyeron en RPMI 1640 con rojo de fenol y L-glutamina, suplementado con L-glutamina adicional (total: 4 mM), peniclina y estreptomicina (50 unidades/ml en cada caso) y suero de bovino fetal (SBF, 3%) (GIBCO, todas concentraciones finales). El ensayo se efectuó en condiciones

30 estériles; sólo la preparación del compuesto de ensayo era no estéril. Se prepararon soluciones originales iniciales en DMSO seguido de dilución en RPMI 1640 2 veces mayor que la concentración de ensayo final deseada. Células THP.1 con-

35 fluentes (2×10^5 células/ml, concentración final; American Type Culture Company, Rockville, MD) se añadieron a placas de cultivo de fondo redondo de polipropileno de 96 pocillos

(Costar 3790; estériles) que contenían 125 μ l de compuesto de ensayo (2 veces concentrado) o vehículo DMSO (testigos, ensayos en blanco). La concentración de DMSO no excedía del 0,2% final. La mezcla de células se dejó incubar durante 30 min, 37°C, 5% de CO₂, antes de la estimulación con lipopolisacárido (LPS; 1 μ g/ml final; Siga L-2630 del serotipo 0111.B4 de E. coli; almacenada como 1 mg/ml de material en H₂O destilada y rastreada en cuanto a endotoxina a -80°C). Las células en blanco (no estimuladas) recibieron vehículo H₂O; el volumen de incubación final era 250 μ l. La incubación durante una noche (18-24 h) prosiguió tal como se describe antes. El ensayo se terminó centrifugando las placas durante 5 min a la temperatura ambiente, a 1600 rpm (400 x g); los materiales sobrenadantes se transfirieron a placas de 96 pocillos limpias y se almacenaron a -80°C hasta que se analizaron en cuanto a TNF α humano mediante un estuche de ensayo ELISA comercialmente disponible (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA). Los datos se analizaron mediante regresión no lineal (ecuación de Hill) para generar una curva de dosis-respuesta utilizando el sistema de programa SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC). El valor CI₅₀ calculado es la concentración del compuesto de ensayo que provocó una disminución del 50% en la producción máxima de TNF α .

Se evaluaron compuestos preferidos incluidos los de los Ejemplos de síntesis anteriores, y en este ensayo tenían una CI₅₀ > 10 μ M.

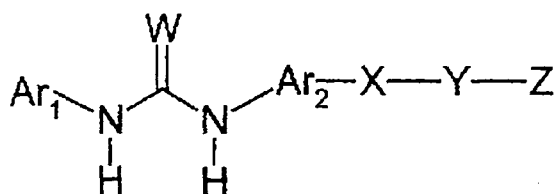
Inhibición de otras citoquinas

Por métodos similares utilizando células monocíticas de la sangre periférica, estímulos apropiados y estuches de ensayo ELISA comercialmente disponibles (u otro método de detección tal como radioinmunoensayo), para una citoquina particular, se puede demostrar la inhibición de IL-1 β , GM-CSF, IL-6 e IL-8 (por ejemplo, véase J.C. Lee et al., 1988, Int. J. Immunopharmacol., 10, 835).

~~209~~
210

REIVINDICACIONES

1. - Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde:

Ar₁ se selecciona del grupo que consiste en:

pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno;

en donde Ar₁ puede estar sustituido con uno o más de R₁, R₂ o R₃;

Ar₂ es:

fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno opcionalmente sustituido con cero a tres grupos R₂;

X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo C₅₋₈ opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 cadenas de alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, alcoxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-amino;

fenilo, furano, tiofeno, pirrol, imidazolilo, piridina, pirimidina, piridinona, dihidropiridinona, maleimida, dihidroma-

leimida, piperidina, piperazina o pirazina, estando cada uno
opcionalmente sustituido, independientemente, con 0-3 alqui-
los C_{1-4} ramificados o no ramificados, alcoxis C_{1-4} , hidroxis,
nitrilos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} -S(O)_m o
5 halógenos;

Y es:

un enlace o una cadena de carbonos saturada o insaturada,
10 ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial
o totalmente, en donde uno o más grupos metileno están opcio-
nalmente reemplazados por O, NH, S(O), S(O)₂ o S, y en donde
Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con
0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C_{1-4} ramificados o no
15 ramificados que pueden estar sustituidos con uno o más átomos
de halógeno;

Z es:

20 fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, furano,
tiofeno, pirano, que están opcionalmente sustituidos con 1-3
grupos que consisten en halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
hidroxi, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, alquil C_{1-6} -S(O)_m, COOH
y fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente
25 sustituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno,
alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;
tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-di-
oxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-
sulfóxido, piperidina, piperidinona, piperazina, tetrahidro-
30 pirimidona, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentame-
tileno, pentametileno-sulfóxido, pentametileno-sulfona, sul-
furo de tetrametileno, tetrametileno-sulfóxido, tetrameti-
leno-sulfona, que están opcionalmente sustituidos con uno a
tres grupos que consisten en nitrilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi
35 C_{1-6} , hidroxi, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-3} ,
fenilamino-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ;

alcoxi C_{1-6} , amina secundaria o terciaria, en donde el nitrógeno del amino está unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} -alquilo, piridinil-alquilo C_{1-3} , imidazolil-alquilo C_{1-3} , tetrahydrofuranil-alquilo C_{1-3} , fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} -S(O)_m y fenil-S(O)_m, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

R_1 es:

alquilo C_{3-10} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; estando cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, y estando sustituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{5-8} , hidroxil, nitrilo, alquiloxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y dialquil(C_{1-3})aminocarbonilo; cicloalquilo C_{3-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$

y NH;

- alquenilo C_{3-10} ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-5} ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo o
- 5 heterocíclicos, seleccionándose independientemente cada uno de tales grupos heterocíclicos del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirroli-
- lo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales grupos fenilo,
- 10 naftilo o heterocíclicos sustituidos con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopenta-
- nilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, bici-
- 15 clohexanilo, bicicloheptanilo, hidroxilo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$ y mono- o di-alquil(C_{1-3})aminocarbonilo;
- un cicloalquenilo C_{5-7} , seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclohepte-
- 20 nilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
- nitrilo; o
- alcoxi C_{1-6} -carbonilo ramificado o no ramificado, alquil
- 25 C_{1-6} -aminocarbonilo ramificado o no ramificado, alquil C_{1-6} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} ramificado o no ramificado;

R_2 es:

- 30 un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroílo, alcoxi C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmen-
- te halogenado, halógeno, metoxycarbonilo o fenilsulfonilo;

35 R_3 es:

un grupo fenilo, naftilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotiofurano, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo, en donde el grupo fenilo, naftilo o heterocíclico de este tipo
5 está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,
15 biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, nitrilo, alquilo-xi C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterariloxi, en donde el
20 resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un
25 mono- o di-alquil (C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)-$ alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-alquil (C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo C_{1-5} , R_5 -alcoxi C_{1-5} , $R_6-C(O)-$ alquilo C_{1-5} y R_7 -alquil $C_{1-5}(R_8)N$, carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5})amino;
30 un arilo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heterociclilo condensado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina,
35 ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina,

214
215

ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, 5 ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en donde el anillo de arilo condensado o el anillo de heterociclilo condensado está sustituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo y 10 heterociclilo, seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirroli-
lo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente total o parcialmente halogenado, halógeno, 15 nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito antes aquí en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en 20 donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-
-alquil (C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}-OC(O)$, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquil C_{1-4} ramificado o no ramificado, un amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3})aminoalquilo C_{1-5} , R_9 -alquilo C_{1-5} , 25 R_{10} -alcoxi C_{1-5} , $R_{11}-C(O)$ -alquilo C_{1-5} y R_{12} -alquil $C_{1-5}(R_{13})N$;
cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y bicicloheptilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y está opcionalmente 30 sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
cicloalquenilo C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcional- 35 mente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
acetilo, aroílo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo; o

alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

o R_1 y R_2 , considerados juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de fenilo o piridinilo condensado;

- 5 cada uno de R_8 y R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

hidrógeno y alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

- 10 cada uno de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

m es 0, 1 ó 2;

W es O o S y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

- 15 (2). - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

Ar_2 es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo y

W es O.

- 20 (3). - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

Ar_1 se selecciona de tiofeno y pirazol;

- 25 X es cicloalquilo C_{5-7} o cicloalquenilo C_{5-7} opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0-3 alquilos C_{1-4} ramificados o no ramificados, alcoxis C_{1-4} o alquil C_{1-4} -aminos; o X es fenilo, piridina, tetrahidropiridina, pirimidina, furano o tiofeno, estando cada uno opcionalmente sustituido de forma independiente con 0-3 alquilos C_{1-4} ramificados o no ramificados, alcoxis C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, mono- o di-(alquil
- 30 C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} -S(O) $_m$ o halógenos;

R_1 es alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, ciclopropilo o ciclohexilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

- 35 R_3 es

alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial

216
217

o totalmente halogenado;
fenilo, pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos que consisten en fenilo, naftilo, pirimidinilo, pirazolilo,
5 piridinilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, ciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, nitrilo, alcoxi
10 C_{1-3} , que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi, en donde el resto heterocíclico es pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterociclicilamino, en donde el resto heterociclico es pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, $NH_2C(O)$, un
15 mono- o di-alquil (C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)-al-$ quilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3})amino-
-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-alquil (C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_4-al- quilo C_{1-5} , $R_5-alcoxi$ C_{1-5} , $R_6-C(O)-alquilo$ C_{1-5} y $R_7-alquil$
20 $C_{1-5}(R_8)N$, carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5})-amino; alcoxycarbonilalquilo;
o ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} .

25 (4) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde:

Ar_1 es pirazol;

X es ciclopentenilo, ciclohexenilo, o cicloheptenilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo ó 0-3 alquilos C_{1-4}
30 ramificados o no ramificados, alcoxis C_{1-4} o alquil C_{1-4} -aminos; o X es fenilo, piridina, furano o tiofeno, estando cada uno opcionalmente sustituido de forma independiente con 0-3 alquilos C_{1-4} ramificados o no ramificados, alcoxis C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil
35 $C_{1-6}-S(O)_m$ o halógenos.

(5) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en

donde:

Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ o un enlace;

Y

Z es

5

fenilo, imidazol, furano, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-sulfóxido, piperidina, piridina, amina secundaria o terciaria, en donde el nitrógeno del amino está unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-5} -alquilo, 10 fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil $\text{C}_{1-6}\text{S}(\text{O})_m$ y fenil- $\text{S}(\text{O})_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido 15 con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos.

(6) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

Ar_1 es 5-terc-butil-pirazol-3-ilo; en donde el anillo de 20 pirazol puede estar sustituido con R_3 ;

R_3 es

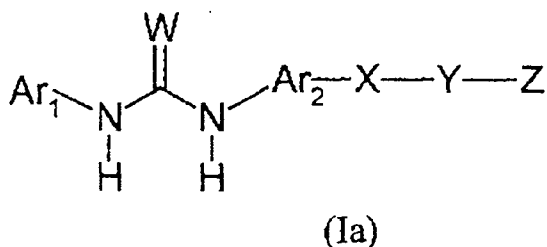
alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado; fenilo, pirimidinilo, pirazolilo o piridinilo, estando cada 25 uno opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos que consisten en fenilo, naftilo, pirimidinilo, pirazolilo, piridinilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 30 biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} , que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi, en donde el resto heterocíclico es piridinilo, nitro, amino, mono- o di- 35 alquil (C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo es piridinilo, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$,

un mono- o di-alquil (C_{1-3})aminocarbonilo, alquil C_{1-5} -C(O)-al-
quilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3})amino-
-alquilo C_{1-5} , amino-S(O)₂, di-alquil (C_{1-3})amino-S(O)₂, R₄-al-
quilo C_{1-5} , R₅-alcoxi C_{1-5} , R₆-C(O)-alquilo C_{1-5} y R₇-alquil
5 C_{1-5} (R₈)N, carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5})-amino;
alcoxicarbonilalquilo;
o ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno opcionalmente parcial
o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a
tres grupos alquilo C_{1-3} .

10 (7).- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en
donde X es piridinilo.

(8).- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7,
en donde el piridinilo está fijado a Ar₁ a través de la
posición 3-piridinilo.

15 (9).- Un compuesto de la fórmula (Ia):



25 en donde:

Ar₁ es:

30 pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol,
furano y tiofeno;
en donde Ar₁ está opcionalmente sustituido con uno o más de
R₁, R₂ o R₃;

Ar₂ es:

35 fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo,

219
220

tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno opcionalmente sustituido con cero a tres grupos R_2 ;

5 X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo C_{5-8} opcionalmente sustituido con uno a dos grupos oxo o una a tres cadenas de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -amino, estando cada una ramificada o
10 no ramificada;
fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoli-
lo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, piridino-
nilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo,
piperidinilo, bencimidazol, 3H-imido[4,5-b]piridina, piper-
15 zinilo o pirazinilo; estando cada uno opcionalmente sustitui-
do, independientemente, con uno a tres alquilos C_{1-4} , alcoxis
 C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, mono-
o di-(alquil C_{1-3} amino)carbonilos, $NH_2C(O)$, alquil C_{1-6} - $S(O)_m$ o
halógenos;

20

Y es:

un enlace o una cadena de carbonos C_{1-4} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial
25 o totalmente, en donde uno o más átomos de C están opcional-
mente reemplazados por O, N o $S(O)_m$, y en donde Y está
opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a
dos grupos oxo, nitrilo, fenilo, hidroxilo o uno o más alquilos
 C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de
30 halógeno;

Z es:

arilo, indanilo, heteroarilo seleccionado de bencimidazolilo,
35 piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazo-
lilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo

y piranilo, heterociclo seleccionado de piperazinilo, tetra-
hidropirimidonilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, 2-oxa-
ó 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidi-
lo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo,
5 tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrame-
tileno-sulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo,
1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino,
tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, tiomorfolino-sulfoni-
lo, piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo y dioxolani-
10 lo,

cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente
sustituido con uno a tres halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis
 C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -carbonilos, aroílos,
heteroaróílos, heterociclo-acilos C_{1-3} , en donde el heteroari-
15 lo y el heterociclo son como se han definido aquí anterior-
mente en este párrafo, acilos C_{1-3} , oxos, hidroxis, piridinil-
-alquilos C_{1-3} , imidazolil-alquilos C_{1-3} , tetrahidrofuranil-al-
quilos C_{1-3} , nitrilo-alquilos C_{1-3} , carboxis, fenilos, en donde
el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a
20 dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil
 C_{1-3})aminos, amino- $S(O)_m$, alquil C_{1-6} - $S(O)_m$ o fenil- $S(O)_m$, en
donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con
uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis, halógenos o mono-
o di-(alquil C_{1-3})aminos;

25 o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres aminos,
aminocarbonilos o amino-alquilos C_{1-3} , en donde el átomo de N
está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera indepen-
diente, con amino-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} ,
alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} , aroílo, acilo C_{1-3} , alquil
30 C_{1-3} - $S(O)_m$ o aril-alquil C_{0-3} - $S(O)_m$ -, cada uno del alquilo y
arilo antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcio-
nalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} ,
alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres arilos,
35 heterociclos o heteroarilos como se han definido aquí
anteriormente en este párrafo, cada uno, a su vez, está

- opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;
- o Z es hidroxí, hidroxí-alquilo C_{1-3} , halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-
- 5 sustituido, de manera independiente, con alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , aril-alquilo C_{0-3} , alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} , aroílo, acilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -S(O) $_m$ -, aril-alquil C_{0-3} -S(O) $_m$ -, nitrilo-alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , cada uno del alquilo y arilo antes mencionado, fijado al grupo
- 10 amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alcoxi C_{1-6} -heteroaril-alquilos C_{0-3} , heteroaril-alquilos C_{0-3} o heterociclo-alquilos C_{0-3} , en donde el heteroarilo y heterociclo son como se han definido aquí anteriormen-
- 15 te en este párrafo,
- o Z es alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, alcoxi C_{1-6} , acil C_{1-3} -amino, nitrilo-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-6} -S(O) $_m$ y fenil-S(O) $_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} ,
- 20 hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

R_1 es:

- alquilo C_{1-10} ramificado o no ramificado, opcionalmente
- 25 parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo;
- 30 estando cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente, y estando sustituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
- 35 cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{5-8} , hidroxí, nitrilo, alquiloxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente

halogenado, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ y dialquil (C_{1-3}) aminocarbonilo;
cicloalquilo C_{3-7} , seleccionado del grupo que consiste en
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y bicicloheptilo,
5 estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogena-
do y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo
 C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en
donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplaza-
dos por grupos seleccionados independientemente del grupo que
10 consiste en O, S, CHOH , $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{C}=\text{S}$ y NH ;
alquenilo C_{3-10} ramificado, opcionalmente parcial o totalmente
halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos
alquilo C_{1-5} ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo o
heterocíclicos, seleccionándose independientemente cada uno
15 de tales grupos heterocíclicos del grupo que consiste en
piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirroli-
lo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e
isotiazolilo, y estando cada uno de tales grupos fenilo,
naftilo o heterocíclico sustituidos con 0 a 5 grupos selec-
20 cionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6}
ramificado o no ramificado que está opcionalmente parcial o
totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopenta-
nilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, bici-
clohexanilo, bicicloheptanilo, hidroxilo, nitrilo, alcoxi C_{1-3}
25 que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
 $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ y mono- o di-alquil (C_{1-3}) aminocarbonilo;
un cicloalquenilo C_{5-7} , seleccionado del grupo que consiste en
ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclohepte-
nilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo,
30 en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcional-
mente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
nitrilo; o
alcoxi C_{1-6} -carbonilo ramificado o no ramificado, alquil
 C_{1-6} -aminocarbonilo ramificado o no ramificado, alquil C_{1-6} -
35 -carbonilamino-alquilo C_{1-3} ramificado o no ramificado;

R₂ es:

un alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, opcionalmente
parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido
5 con nitrilo,
o R₂ es acetilo, aroílo, alcoxi C₁₋₄ ramificado o no ramifica-
do, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno,
metoxicarbonilo o fenilsulfonilo;

10 R₃ es:

un grupo fenilo, naftilo o heterocíclico seleccionado del
grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,
piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo,
15 furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinoli-
nilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofurani-
lo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotio-
furanilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridi-
nilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo, en
20 donde el grupo fenilo, naftilo o heterocíclico de este tipo
está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos selec-
cionados del grupo que consiste en un fenilo, naftilo,
heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormen-
te en este párrafo, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado,
25 que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ci-
cloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo,
fenil-alquilo C₁₋₅, naftil-alquilo C₁₋₅, halógeno, hidroxí,
oxo, nitrilo, alcoxi C₁₋₃, que puede estar opcionalmente
30 parcial o totalmente halogenado, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₅,
tioalquilo C₁₋₃, tioalquil C₁₋₃-alquilo C₁₋₅, feniloxi, naftilo-
xi, heterariloxi, en donde el resto heterocíclico se selec-
ciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo,
nitro, amino, mono- o di-alquil (C₁₋₃)amino, fenilamino,
35 naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heteroci-
clilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en

224
225

- este párrafo, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, un mono- o di-alquil (C_{1-3})aminocarbo-
nilo, alquil $\text{C}_{1-5}-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono-
o di-alquil (C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino- $\text{S}(\text{O})_2$, di-alquil-
(C_{1-3})amino- $\text{S}(\text{O})_2$, R_4 -alquilo C_{1-5} , R_5 -alcoxi C_{1-5} , $\text{R}_6-\text{C}(\text{O})$ -
5 -alquilo C_{1-5} y R_7 -alquil $\text{C}_{1-5}(\text{R}_8)\text{N}$, carboxi-mono- o di-alquil
(C_{1-5})amino;
un arilo condensado, seleccionado del grupo que consiste en
benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo,
tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo
10 o un heterociclilo condensado seleccionado del grupo que
consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina,
ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentano-
pirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina,
ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoqui-
15 nolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina,
ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimida-
zol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol,
ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimi-
dazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en donde el
20 anillo de arilo condensado o el anillo de heterociclilo
condensado está sustituido con 0 a 3 grupos independientemente
seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo y
heterociclilo, seleccionado del grupo que consiste en piri-
dinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo,
25 imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e
isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está
opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno,
nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o total-
mente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi, en
30 donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito
antes aquí, nitro, amino, mono- o di-alquil(C_{1-3})amino, fenil-
amino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto
heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anterior-
mente, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, un mono- o di-alquil (C_{1-3})aminocarbonilo,
35 alquil $\text{C}_{1-4}-\text{OC}(\text{O})$, alquil $\text{C}_{1-5}-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-4} ramificado o no
ramificado, un amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3})ami-

225
226

no-alquilo C_{1-5} , R_9 -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alcoxi C_{1-5} , R_{11} -C(O)-alquilo C_{1-5} y R_{12} -alquil $C_{1-5}(R_{13})N$;
cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,
5 biciclohexilo y bicicloheptilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
cicloalqueno C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en
10 ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalqueno de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
acetilo, aroilo, alcoxi C_{1-6} -carbonil-alquilo C_{1-6} o fenilsulfonilo; o
15 alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
o R_1 y R_2 , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de fenilo o piridinilo condensado;
20 cada uno de R_8 y R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
hidrógeno y alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
cada uno de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
25 morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;
 m es 0, 1 ó 2;
 W es O o S;
en donde X está fijado directamente a uno o dos -Y-Z, y
30 sus derivados farmacéuticamente aceptables.

(10). - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:

Ar_2 es naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo
y

35 W es O.

(11). - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10,

en donde:

Ar₁ es tiofeno o pirazol, cada uno sustituido independientemente con uno a tres R₁, R₂ o R₃;

5 X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo C₅₋₇, opcionalmente sustituido con uno a dos grupos oxo o una a tres cadenas de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-amino, estando cada una ramificada o no ramificada;

10 fenilo, indanilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, piridinilo, pirazinilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, piperidinilo, bencimidazol o piperazinilo; estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con uno a tres alquilos C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, nitrilo, amino, mono- o
15 di-(alquil C₁₋₃)amino, mono- o di-(alquil C₁₋₃amino)carbonilo, NH₂C(O), alquil C₁₋₆-S(O)_m o halógeno;

Y es:

20 un enlace o una cadena de carbonos C₁₋₄ saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o N, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos
25 oxo, nitrilo, fenilo, hidroxilo o uno o más alquilos C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

30 fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo, furanilo y tienilo, heterociclo seleccionado de piperazinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrahidrofuranilo, morfolino, tiomorfolino y piperidinilo,
35 cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos C₁₋₆, alcoxis C₁₋₆,

~~228~~
228

- alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -carbonilos, aroílos, morfolinocarbonilos, acilos C_{1-3} , oxos, hidroxis, piridinil-alquilos C_{1-3} , imidazolil-alquilos C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilos C_{1-3} , nitrilo-alquilos C_{1-3} , carboxis, fenilos, en
- 5 donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, amino- $S(O)_m$, alquil C_{1-6} - $S(O)_m$ o fenil- $S(O)_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis,
- 10 halógenos o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;
o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres aminos, aminocarbonilos o amino-alquilos C_{1-3} , en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} ,
- 15 alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} , aroílo, acilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} - $S(O)_m$ - o aril-alquil C_{0-3} - $S(O)_m$ -, cada uno del alquilo y arilo antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} o alcoxis C_{1-6} ;
- 20 o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres arilos, heterociclos o heteroarilos como se han definido aquí anteriormente en este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;
- 25 o Z es hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-3} , halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con aroílo, acilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , piridinil-alquilo C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-3} , nitrilo-alquilo C_{1-4} o
- 30 fenilo, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos,
o Z es alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, alcoxi C_{1-6} o nitrilo-alquilo C_{1-4} ;

35

R_1 es:

228
229

- alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S y NH;
- 10 alqueno C_{3-10} ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos C_{1-5} ramificados o no ramificados; ciclopentenilo y ciclohexenilo, opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

15

R_2 es:

- un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido con nitrilo;
- 20

R_3 es:

- un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazini-
lo y pirazolilo, en donde el grupo fenilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en un fenilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente
te en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-5} ,
- 25
30
35

229
230

tioalquilo C_{1-3} , tioalquil C_{1-3} -alquilo C_{1-5} , feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi, en donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino, fenilamino, 5 naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-alquil (C_{1-3}) aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-alquil- 10 (C_{1-3}) amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo C_{1-5} , R_5 -alcoxi C_{1-5} , $R_6-C(O)$ -alquilo C_{1-5} y R_7 -alquil $C_{1-5}(R_8)N$, carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5}) amino;

un arilo condensado, seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo; en donde el arilo 15 condensado está sustituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heterociclilo, seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e 20 isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito 25 antes aquí en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino, en donde el resto heterociclilo se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-alquil (C_{1-3}) aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}-OC(O)$, alquil $C_{1-5}-$ 30 $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, un amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino-alquilo C_{1-5} , R_9 -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alcoxi C_{1-5} , $R_{11}-C(O)$ -alquilo C_{1-5} y R_{12} -alquil $C_{1-5}(R_{13})N$;

cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 35 en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o total-

~~230~~
231

mente halogenado y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

alcoxi C_{1-6} -carbonil-alquilo C_{1-6} ;

o R_1 y R_2 , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo
5 de fenilo o piridinilo condensado;

cada uno de R_8 y R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

hidrógeno y alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

10 y

cada uno de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

en donde X está fijado directamente a un -Y-Z.

15 12.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde:

Ar_1 es pirazol;

X es:

20

ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, opcionalmente sustituido con un grupo oxo o una a tres cadenas de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -amino, estando cada una ramificada o no ramificada;

25 fenilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con uno a tres alquilos C_{1-2} , alcoxis C_{1-2} , hidroxis o halógenos;

30 Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo y furanilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrahidrofuranilo, 35 tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino,

tiomorfolino-sulfóxido y piperidinilo,
cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sus-
tituido con uno a tres halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} ,
alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -carbonilos, aroílos,
5 morfolinocarbonilos, acilos C_{1-3} , oxos, hidroxis, piridinil-
-alquilos C_{1-3} , imidazolil-alquilos C_{1-3} , tetrahidrofuranil-
-alquilos C_{1-3} , nitrilo-alquilos C_{1-3} , nitrilos, carboxis,
fenilos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente
sustituido con uno a dos halógenos, alcoxi C_{1-6} , hidroxí o
10 mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, amino-S(O)_m, alquil C_{1-6} -S(O)_m o
fenil-S(O)_m, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente
sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis,
halógenos o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;
o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres aminos,
15 aminocarbonilos o amino-alquilos C_{1-3} , en donde el átomo de N
está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera indepen-
diente, con amino-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} ,
alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} , aroílo, acilo C_{1-3} , alquil
 C_{1-3} -S(O)_m-, piridinil-alquilo C_{0-3} , tetrahidrofuranil-alquilo
20 C_{0-3} o aril-alquil C_{0-3} -S(O)_m-, cada uno del alquilo y arilo
antes mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente
sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} o alcoxis
 C_{1-6} ;
o Z es hidroxí, hidroxí-alquilo C_{1-3} , halógeno, nitrilo,
25 amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-
-sustituido, de manera independiente, con alquilo C_{1-6} ,
piridinil-alquilo C_{0-3} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{0-3} , alcoxi
 C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , nitrilo-alquilo C_{1-4} o fenilo, en
donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con
30 uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(al-
quil C_{1-3})aminos,
o Z es alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, alcoxi C_{1-6} o
nitrilo-alquilo C_{1-4} ;

35 R_1 es:

232
233

- alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y cicloheptanilo, opcionalmente parcial o totalmente halogenado
- 5 y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S y NH;
- 10 alqueno C_{3-10} ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos C_{1-3} ramificados o no ramificados;
ciclopentenilo y ciclohexenilo, opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

15

R_2 es:

- un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido
- 20 con nitrilo;

R_3 es:

- un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado del grupo que
- 25 consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazolilo, en donde el grupo fenilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en un fenilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este
- 30 párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, tioalquilo C_{1-3} , tioalquil C_{1-3} -alquilo C_{1-5} , amino, mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino,
- 35 $NH_2C(O)$ o un mono- o di-alquil (C_{1-3}) aminocarbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilalquilo C_{1-6} ;

o R_3 es ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ,

o R_1 y R_2 , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo
5 de fenilo o piridinilo condensado.

13.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde:

Y es $-CH_2-$, $-O-(CH_2)_{0-3}-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2CH_2-NH-$,
NH- CH_2CH_2- , $-CH_2-NH-CH_2-$, $-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$,
10 $-CH_2(CH_2CH_3)-$ o un enlace;

X es:

ciclohexenilo, opcionalmente sustituido con un grupo oxo o
15 una a tres cadenas de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -amino, estando cada una ramificada o no ramificada;
fenilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con uno a tres alquilos C_{1-2} , alcoxis C_{1-2} , hidroxis
20 o halógenos;

Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, imidazolilo
25 y furanilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfóxido y piperidinilo,
30 cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -carbonilos, aroílos, morfolinocarbonilos, acilos C_{1-3} , oxos, hidroxis, piridinil-alquilos C_{1-3} , imidazolil-alquilos C_{1-3} , tetrahidrofuranil-
35 -alquilos C_{1-3} , nitrilo-alquilos C_{1-3} , nitrilos, carboxis, fenilos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente

sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, amino- $S(O)_m$, alquil C_{1-6} - $S(O)_m$ o fenil- $S(O)_m$, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} ,
5 hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;
o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres aminos o aminocarbonilos, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-
alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} , alcoxi C_{1-5} -alquilo
10 C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} , aroílo, acilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} - $S(O)_m$ o aril-
-alquil C_{0-3} - $S(O)_m$ -, cada uno del alquilo y arilo antes
mencionado, fijado al grupo amino, está opcionalmente susti-
tuido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} o alcoxis C_{1-6} ;
o Z es hidroxi, hidroxi-alquilo C_{1-3} , halógeno, nitrilo,
15 amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-
sustituido, de manera independiente, con alquilo C_{1-3} ,
piridinil-alquilo C_{1-2} , tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-2} , alcoxi
 C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , nitrilo-alquilo C_{1-4} , fenilo, en
donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con
20 uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(al-
quil C_{1-3})aminos,
o Z es alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, alcoxi C_{1-6} o
nitrilo-alquilo C_{1-4} ;

25 R_1 es:

alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial
o totalmente halogenado;

30 R_2 es:

un alquilo C_{1-3} ramificado o no ramificado, opcionalmente
parcial o totalmente halogenado, y opcionalmente sustituido
con nitrilo;

35

R_3 es:

un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado del grupo que
consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazolilo, en donde
el grupo fenilo o heterocíclico de este tipo está opcional-
mente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del
5 grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , ramificado o no ramificado,
que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alco-
xi C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
tioalquilo C_{1-3} , tioalquil C_{1-3} -alquilo C_{1-5} , amino o $NH_2C(O)$;
alcoxi C_{1-3} -carbonilo;
10 o R_3 es ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno parcial o
totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a
tres grupos alquilo C_{1-3} .

(14) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13,
en donde:

15 Ar_1 es 5-terc-butil-pirazol-3-ilo; en donde el anillo de
pirazol está sustituido independientemente con uno a dos R_2
o R_3 ;

X es:

20 ciclohexenilo;
fenilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo o pirimidinilo,
estando cada uno opcionalmente sustituido, independien-
temente, con alcoxi C_{1-2} o hidroxil;

25

Z es:

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo y furanilo,
heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]hepta-
30 nilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo,
tetrahidrofuranilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y
piperidinilo,

cada uno de los Z antes mencionados está opcionalmente sus-
tituido con uno a tres alquilos C_{1-3} , alcoxis C_{1-3} , oxos,
35 hidroxis o $NH_2C(O)-$;

o Z es hidroxil-alquilo C_{1-3} , amino, en donde el átomo de N

está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con piridinilmetilo, tetrahydrofuranilmetilo, alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} o nitrilo-alquilo C_{1-4} , o Z es nitrilo-alquilo C_{1-4} ;

5

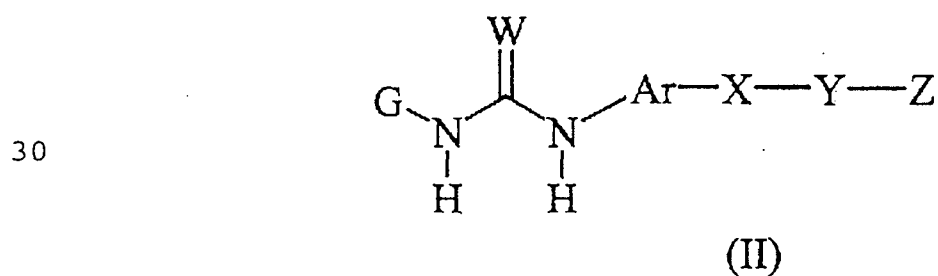
R_3 es:

un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazolilo, en donde
10 el grupo fenilo o heterocíclico de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-2} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi C_{1-2} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, tioalquilo C_{1-2} , tioalquil
15 C_{1-2} -alquilo C_{1-3} , amino o $NH_2C(O)$; alcoxi C_{1-3} -carbonilo;
o R_3 es ciclopropilo o ciclopentilo, cada uno parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} .

20 (15) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde X es piridinilo.

(16) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el piridinilo está fijado a Ar_1 a través de la posición 3-piridinilo.

25 (17) - Un compuesto de la fórmula (II):



35 en donde:

G es:

- un carbociclo C_{6-10} aromático o un carbociclo C_{3-10} no aromático, saturado o insaturado;
- 5 un heteroarilo de 6-10 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de O, N y S;
- un heterociclo monocíclico de 5-8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;
- o
- 10 un heterociclo bicíclico de 8-11 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;
- en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es:

- 15 fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indanilo, indenilo o
- 20 indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R_4 o R_5 ;

X es:

- 25 un cicloalquilo o cicloalquenilo C_{5-8} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo o una a tres cadenas de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -amino;
- fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, bencimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;
- 30

Y es:

- 35 un enlace o una cadena de carbonos C_{1-4} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial

o totalmente, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, N o S(O)_m, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, fenilo o uno o más alquilos C₁₋₄ que pueden
5 estar sustituidos opcionalmente, de forma independiente, con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

- 10 fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, piranilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos C₁₋₆, alcoxis C₁₋₆, hidroxis, aminos, mono- o di-(alquil C₁₋₃)aminos, alquil C₁₋₆-S(O)_m,
15 CN, CONH₂, COOH o fenilaminos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C₁₋₆ o alcoxis C₁₋₆;
tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,
20 tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo, tetrahidropirimidonilo, ciclohexanonilo, ciclohexanolilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, sulfuro de tetrametileno, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, estando
25 cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres nitrilos, alquilos C₁₋₆, alcoxis C₁₋₆, hidroxis, aminos, mono- o di-(alquil C₁₋₃)amino-alquilos C₁₋₃, CONH₂, fenilamino-alquilos C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilos C₁₋₃;
halógeno, alquilo C₁₋₄, nitrilo, amino, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆,
30 NH₂C(O), mono- o di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino, amina secundaria o terciaria, en donde el nitrógeno del amino está unido covalentemente a alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₅-alquilo, piridinil-alquilo C₁₋₃, imidazolil-alquilo C₁₋₃, tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₃, nitrilo-alquilo
35 C₁₋₃, carboxamido-alquilo C₁₋₃, alquilo, fenilo, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos

halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})-aminos, alquil C_{1-6} -S(O)_m o fenil-S(O)_m, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxi C_{1-6} , hidroxi, halógeno o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino;
5 alquil C_{1-6} -S(O)_m y fenil-S(O)_m, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

10 cada R_1 es, independientemente:

alquilo C_{1-10} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalcanilos C_{3-10} , hidroxis, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, 15 pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos; estando cada uno de los antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente parcial o totalmente 20 halogenado, cicloalcano C_{3-8} , cicloalqueno C_{5-8} , hidroxi, nitrilo, alcoxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o $NH_2C(O)$, mono- o di-alquil(C_{1-3})amino y mono- o di-alquil (C_{1-3})aminocarbonilo; ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi 25 o cicloheptiloxi, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxialquilo C_{1-3} o arilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos 30 metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, S(O)_m, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH; feniloxi o benciloxi, cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente 35 halogenado, CN, hidroxialquilo C_{1-3} o arilo; o un análogo de un grupo cicloarilo de este tipo, en donde uno a dos grupos

metino del anillo están independientemente reemplazados por N;

ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o biciclo-

5 heptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmen-
te halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres
grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente
halogenado, CN, hidroxialquilo C_{1-3} o arilo; o un análogo de
un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres gru-

10 pos metileno del anillo están reemplazados, independientemen-
te, por O, $S(O)_m$, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH;
alqueno C_{3-10} , ramificado o no ramificado, estando cada uno
opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
sustituido con uno a tres alquilos C_{1-5} , ramificados o no

15 ramificados, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos,
pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazo-
lilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos, es-
tando cada uno de los antes mencionados sustituido con uno a
cinco halógenos, alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente parcial

20 o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo,
ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopent-
tanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxil, nitrilo,
alquiloxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente
halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-alquil(C_{1-3})aminocarbonilo;

25 estando el alqueno C_{1-3} , ramificado o no ramificado,
interumpido por uno o más heteroátomos elegidos de O, N y
 $S(O)_m$;
ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclohep-
tenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o biciclohepteni-

30 lo, en donde un grupo cicloalqueno de este tipo está
opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
nitrilo, halógeno;
metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo;
sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente

35 parcial o totalmente halogenados;
cadena de carbonos de alquino C_{3-6} , ramificada o no ramifi-

cada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH o $S(O)_m$ y en donde dicho grupo alquinilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-alquil(C_{1-3})amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

10 cada uno de R_2 , R_3 y R_4 es un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroílo, alcoxi C_{1-4} ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo, 15 alquil $C_{1-3}-S(O)_m$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo; alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, amino o mono- o di-alquil(C_{1-3})amino, nitrilo, halógeno;

20 OR_6 ; nitro; o mono- o di-alquil(C_{1-3})amino- $S(O)_2$, parcial o totalmente halogenado, o H_2NSO_2 ;

25 cada uno de R_5 es, independientemente:

fenilo, naftilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 30 lilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 35 purinilo o indazolilo, cada uno de los antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos, naftilos,

242
243

heterociclos o heteroarilos tal como se han descrito aquí antes en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, 5 cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alquilo C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterociclo, en donde el resto heterocíclico o 10 heteroarilo es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di- 15 -(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo C_{1-5} , R_8 -alcoxi C_{1-5} , $R_9-C(O)$ -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-(alquil C_{1-5})amino; 20 un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo, 25 ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentanopiridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanobencimidazolilo, 30 ciclopentanobenzoxazolilo, ciclohexanobenzoxazolilo, ciclopentanoimidazolilo, ciclohexanoimidazolilo, ciclopentanotienilo y ciclohexanotienilo; en donde el anillo de arilo condensado o el anillo de heteroarilo condensado está sustituido, independientemente, con cero a tres fenilos, 35 naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos,

- furilos, isoxazolilos, isotiazolilos, alquilo C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito antes aquí en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí anteriormente
- 10 te en este párrafo, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3}) aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}-OC(O)$, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil(C_{1-3}) amino-alquilo C_{1-5} , R_{12} -alquilo C_{1-5} , R_{13} -alcoxi C_{1-5} , $R_{14}-C(O)$ -alquilo C_{1-5} o R_{15} -alquil $C_{1-5}(R_{16})N$;
- 15 ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH;
- 20 cicloentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;
- 25 alquil C_{1-4} -fenil- $C(O)$ -alquilo C_{1-4} , alquil $C_{1-4}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-4} -fenil- $S(O)_m$ -alquilo C_{1-4} ;
- alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ramificado o no ramificado, cada uno
- 30 de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con R_{17} ;
- OR_{18} o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
- amino o mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino, opcionalmente sustituido con R_{19} ;
- 35 $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$ o $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$ o $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$;

alqueno C_{2-6} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$;
cadena de carbonos de alquino C_{2-6} , ramificada o no ramifi-
cada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde
5 por O, NH, $S(O)_m$, y en donde dicho grupo alquino está
opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno a
dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolinilo,
piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo,
10 tetrazolilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustitui-
dos con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino,
piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo,
tetrazolilo o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, opcionalmente
sustituido con uno o más átomos de halógeno; o
aróilo;

15

R_6 es un:

alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y
opcionalmente sustituido con R_{26} ;

20 cada uno de $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{17}, R_{19}, R_{25}$
y R_{26} es independientemente:

nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo,
imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, amino o mono- o di-(al-
quil C_{1-4})amino, opcionalmente parcial o totalmente halogena-

25 do;

cada uno de R_{11} y R_{16} es, independientemente:

hidrógeno o alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente
halogenado;

R_{18} es, independientemente:

30 hidrógeno o un alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido, de
forma independiente, con oxo o R_{25} ;

R_{20} es, independientemente:

alquilo C_{1-10} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
fenilo o piridinilo;

35 R_{21} es, independientemente:

hidrógeno o alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente

245
246

halogenado;

5 cada uno de R_{22} , R_{23} y R_{24} es, independientemente:
hidrógeno, alquilo C_{1-6} , opcionalmente parcial o totalmente
halogenado, dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente interrumpido
por uno o más de O, N o S, estando también dicho alquilo C_{1-4}
opcionalmente sustituido, de forma independiente, con mono-
o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, fenilo, piridinilo, amino o
mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, cada uno de los cuales está
opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
10 sustituido con mono- o di-(alquil C_{1-3})amino;
o R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente un
anillo heterocíclico o de heteroarilo;
m es 0, 1 ó 2;
W es O o S y

15 sus derivados farmacéuticamente aceptables.

(18).- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17,
en donde:

G es:

fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahi-
20 dronaftilo, benzocicloheptanilo, benzocicloheptenilo, indani-
lo, indenilo;
piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo,
tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinoli-
nilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazoli-
25 lo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofe-
nilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotio-
fenilo, benzooxazonilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, benzodio-
xolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzofuran-3-onilo, tetra-
hidrobenzopiranilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, indo-
30 linonilo, ftalimidilo, cromoílo;
oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotio-
fenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydro-
piranilo, dioxanilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrametileno-
-sulfoxidilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo,
35 tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahi-
dropirimidinilo, decahydroquinolinilo, decahydroisoquinolini-

245
247

lo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazinilo, dihidropiranilo, oxocanilo, heptacanilo, tioxanilo o ditianilo; en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 .

5 19.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde:

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indenilo, indolilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está
10 sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es:

15 naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_4 o R_5 ;

20 X es:

fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;
25

Y es:

un enlace o
30 una cadena de carbonos C_{1-4} , saturada o insaturada, en donde uno de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por O, N o $S(O)_m$, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, fenilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o
35 más átomos de halógeno;

241
248

Z es:

- fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo-sulfoxidilo, piranilo, pirrolidinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres nitrilos, alquilos C_{1-3} , alcoxis C_{1-3} , aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, $CONH_2$ u OH;
- 5 tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo, tetrahidropirimidonilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres nitrilos, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, $CONH_2$ u OH;
- 10 nitrilo, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino, mono- o di-(alquil C_{1-6})amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo o $NH_2C(O)$;
- 15 20

cada R_1 es, independientemente:

- alquilo C_{3-6} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres cicloalquilos C_{3-6} , fenilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos; estando cada uno de los antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, hidroxilo, nitrilo o alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- 25 30
- ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxilo-alquilo C_{1-3} o
- 35

fenilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, >C=O, >C=S o NH; o

- 5 sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

R_2 es, independientemente:

- 10 halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-2} sulfonilo o nitrilo;

R_3 es, independientemente:

- fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 15 pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos, naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como se han descrito aquí antes en este párrafo, alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropani- 20 lo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, oxo, hidroxilo, nitrilo, alquilo C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, hete- 25 roarilo o heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino, fenila-mino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha 30 descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil C_{1-3}) aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)-$ alquilo C_{1-4} , mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino, mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo C_{1-5} , R_8 -alcoxi C_{1-5} , $R_9-C(O)-$ alquilo C_{1-5} , R_{10} -alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, 35 carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5}) -amino; alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente

249
250

- parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con R_{17} ;
- OR_{18} o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
- amino o mono- o di-(alquil C_{1-5}) amino, opcionalmente sustitui-
- 5 do con R_{19} ;
- $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
- alquenilo C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o
- cadena de carbonos de alquinilo C_{2-4} , ramificada o no ramifi-
- 10 cada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, y opcionalmente sustituida, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustitui-
- 15 dos con uno o más átomos de halógeno;
- y
- R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo de imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piridinilo.
- 20 (20.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde:
- G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, benzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indanilo, indolilo, indoli-
- 25 nilo, indolinilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es naftilo;

- 30 X es:

fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a

35 tres alquilos C_{1-4} , alcoxis C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3}) aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino-

250
251

carbonilos, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-S}(\text{O})_m$ o halógenos;

Y es:

- 5 un enlace o una cadena de carbonos C_{1-4} , saturada o insaturada, en donde uno de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por O, N o S, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con un grupo oxo;

10

Z es:

- fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolil-sulfóxido, 15 piranilo o pirrolidinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno a dos alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} ; tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo o tetrahidropirimidonilo, que están opcionalmente sustituidos 20 con uno a dos alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} ; alcoxi C_{1-3} ;

cada R_1 es, independientemente:

- 25 alquilo C_{3-5} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con cero a tres halógenos, alquilo C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, hidroxilo, nitrilo o alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado; 30 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroxilo-alquilo C_{1-3} o 35 fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, en

donde un grupo metileno del anillo está reemplazado por O; y sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-2} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados de manera independiente;

5 cada R_2 es, independientemente:

bromo, cloro, flúor, metoxi, metilsulfonilo o nitrilo;

cada R_3 es, independientemente:

10

fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, pirazolilo, cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, oxo, hidroxilo, nitrilo y alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado; alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con R_{17} ;

20

OR_{18} o alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ; amino o mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino, opcionalmente sustituido con R_{19} ;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;

25

alquenilo C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o alquinilo C_{2-4} , sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;

y

R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente morfolino.

30

(21) - El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde:

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, indanilo, indolinilo, indolonilo, indolinilo o indolinonilo, en donde G está

35

sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

252
253

Ar es 1-naftilo;

X es:

5 fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

Y es:

10 un enlace o

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-, -O-, -S-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)- o -NH-;

cada R₁ es, independientemente:

15

alquilo C₃₋₅, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con fenilo;

ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentanilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo,

20 opcionalmente parcial o totalmente halogenados, CN, hidroximetilo o fenilo; ó 2-tetrahidrofuranilo sustituido con metilo; o

trimetilsililo;

25

cada R₂ es, independientemente:

fenilo, morfolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo o pirazolilo, en donde cualquiera de los antes mencionados está opcionalmente susti-

30 tuido con alquilo C₁₋₂, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con dietilamino;

35 OR₁₈ o alquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituido con OR₁₈;

amino o mono- o di-(alquil C₁₋₃)amino, opcionalmente sustitui-

253
254

- 252 -

do con R_{19} ;

$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{R}_{22}\text{O}-$; $\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(\text{O})-$; $\text{R}_{26}\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ o

$\text{R}_{26}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{21})-$;

alquenilo C_{2-4} sustituido con $\text{R}_{23}\text{R}_{24}\text{NC}(\text{O})-$; o

5 alquinilo C_{2-4} , sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;

R_{23} y R_{24} son H o R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente morfolino; y

R_{26} es morfolino.

10 (22).- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde:

G es

fenilo, piridinilo o naftilo, en donde G está sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

15

X es:

imidazolilo o piridinilo;

20

Y es:

$-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{NH}-$;

Z es morfolino;

25

cada R_1 es, independientemente:

terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo o fenilo;

30

R_2 es cloro;

R_3 es, independientemente:

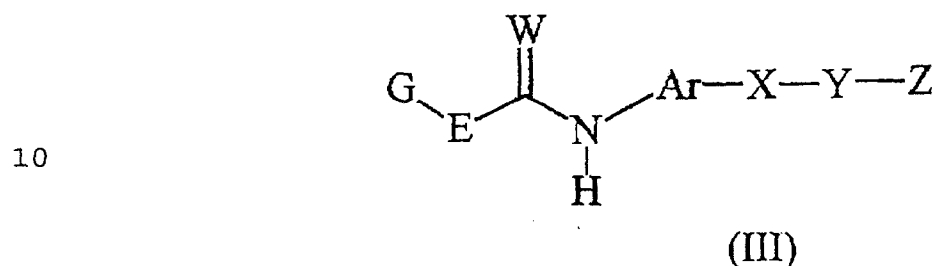
35 metilo, metoxi, metoximetilo, hidroxipropilo, acetamida, morfolino o morfolinocarbonilo.

(23).- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22,

en donde X es piridinilo.

(24).- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el piridinilo está fijado a Ar a través de la posición 3-piridinilo.

5 (25).- Un compuesto de la fórmula (III):



15 en donde:

E es carbono o un grupo de heteroátomo elegido de -O-, -NH- y -S-;

20 G es:

un carbociclo C_{6-10} aromático o un carbociclo C_{3-10} no aromático, saturado o insaturado;

un heteroarilo de 6-14 miembros, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de O,

25 N y S;

un heterociclo monocíclico de 6-8 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S;

o

un heterociclo bicíclico de 8-11 miembros que contiene uno o

30 más heteroátomos elegidos de O, N y S;

en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es:

35

fenilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidronaf-

253
256

tilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, dihydrobenzofuranilo, indolinilo, benzotienilo, dihydrobenzotienilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno
5 o más de R_4 o R_5 ;

X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo C_{5-8} opcionalmente sustituido
10 con uno o dos grupos oxo o una a tres cadenas de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquil C_{1-4} -amino, estando cada una ramificada o no ramificada;
arilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo,
15 maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, bencimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo; estando cada uno opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a tres alquilos C_{1-4} , alcoxis C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos o mono- o di-(alquil C_{1-3} -amino)carbonilos, $NH_2C(O)$,
20 alquil C_{1-6} - $S(O)_m$ o halógenos;

Y es:

25 un enlace o una cadena de carbonos C_{1-4} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, N o $S(O)_m$, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a
30 dos grupos oxo, nitrilo, fenilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

35 arilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazo-

258
257

lilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de tetrahidropirimidonilo, ciclohexanonilo, 2-oxa- ó 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo o tetrametileno-sulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, tiomorfolino-sulfonilo, piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, estando cada uno de los Z antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilos C_{1-6} , alcoxis C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alquilos C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -carbonilos, aroílos, acilos C_{1-3} , oxos, hidroxis, piridinil-alquilos C_{1-3} , imidazolil-alquilos C_{1-3} , tetrahidrofuranil-alquilos C_{1-3} , nitrilo-alquilos C_{1-3} , nitrilos, carboxis, fenilos, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, alquil C_{1-6} -S(O)_m o fenil-S(O)_m, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis, halógenos o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos; o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres amino o amino-alquilos C_{1-3} , en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con amino-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} , alcoxi C_{1-5} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-5} , aroílo, acilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -S(O)_m- o aril-alquil C_{0-3} -S(O)_m-, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados, fijado al grupo amino, está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alquilos C_{1-6} o alcoxis C_{1-6} ; o Z está opcionalmente sustituido con uno a tres arilos, heterociclos o heteroarilos según se describen aquí antes en este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; o Z es hidroxil, halógeno, nitrilo, amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera

257
258

independiente, con acilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, alcoxi C_{1-6} , acil C_{1-3} -amino, nitrilo-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-6} -S(O)_m y fenil-S(O)_m, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente
5 sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C_{1-6} , hidroxis o mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos;

cada R_1 es, independientemente:

- 10 alquilo C_{1-10} , ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados, de manera independiente, por uno a tres cicloalquilos C_{3-10} , hidroxis, oxos, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazini-
15 nilos, pirrolilos, pirrolidinilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, dioxolanilos, isoxazolilos o isotiazolilos; estando cada uno de los antes mencionados opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente parcial o totalmente
20 halogenado, cicloalcanilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{5-8} , hidroxil, nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino y mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo;
o R_1 es
25 ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados, nitrilo, hidroxil-alquilo C_{1-3} o arilo; o un
30 análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, S(O)_m, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH; feniloxi o benciloxi, cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres
35 grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, nitrilo, hidroxil-alquilo C_{1-3} o arilo; o un

análogo de un grupo cicloarilo de este tipo, en donde uno a dos grupos metino del anillo están reemplazados por N; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenados y opcionalmente sustituidos con uno a tres alquilos C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados, nitrilos, hidroxialquilos C_{1-3} o arilos; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, $S(O)_m$, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH; alqueno C_{3-10} , ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos C_{1-5} , ramificados o no ramificados, fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos, estando cada uno de los antes mencionados sustituido con uno a cinco halógenos, alquilos C_{1-6} , que están opcionalmente parcial o totalmente halogenados, ciclopropanilos, ciclobutanilos, ciclopentanilos, ciclohexanilos, cicloheptanilos, biciclopentanilos, biciclohexanilos y bicicloheptanilos, hidroxinitrilo, alquiloxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo; estando el alqueno C_{3-10} , ramificado o no ramificado, interrumpido por uno o más heteroátomos elegidos de O, N y $S(O)_m$; ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, en donde un grupo cicloalqueno de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ; oxo, nitrilo, halógeno; sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados; o cadena de carbonos de alquino C_{3-6} , ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde

259
260

- uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH o $S(O)_m$ y en donde dicho grupo alquínilo está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, hidroxilo, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahi-
- 5 dropiranilo, uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- 10 cada uno de R_2 , R_4 y R_5 es un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acilo C_{1-6} , aroílo, alcoxi C_{1-4} ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmen-
- 15 te parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarbonilo, alquil $C_{1-3}-S(O)_m$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo;
- OR_6 , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, nitrilo, nitro, halógeno; o amino- $S(O)_m$ -, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo
- 20 C_{1-6} o aril-alquilo C_{0-3} , o amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} , acilo C_{1-6} , alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ - o aril-alquil $C_{0-3}-S(O)_m$ -, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados en este subpárrafo está opcionalmente
- 25 parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos alquilos C_{1-6} o alcoxis C_{1-6} ;

cada uno de R_3 es, independientemente:

- 30 fenilo, naftilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, [1,3,4]oxadiazol, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo,
- 35 bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo,

lo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo o indazolilo, cada uno de los antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos, naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como se han descrito aquí antes en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, oxo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o heterocíclico, en donde el resto heterocíclico o heteroarilo es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-5})amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-(alquil C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo C_{1-5} , R_8 -alcoxi C_{1-5} , $R_9-C(O)$ -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-(alquil C_{1-5})amino;

un arilo condensado seleccionado de benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heteroarilo condensado seleccionado de ciclopentenopiridinilo, ciclohexanopiridinilo, ciclopentanopirimidinilo, ciclohexanopirimidinilo, ciclopentanopirazinilo, ciclohexanopirazinilo, ciclopentanopiridazinilo, ciclohexanopiridazinilo, ciclopentanoquinolinilo, ciclohexanoquinolinilo, ciclopentanoisoquinolinilo, ciclohexanoisoquinolinilo, ciclopentanoindolilo, ciclohexanoindolilo, ciclopentanobencimidazolilo, ciclohexanobencimidazolilo, ciclopentanobenzoxazolilo, ciclohexanobenzoxazolilo, ciclopentanoimidazolilo, ciclohexanoimidazolilo, ciclopentanotienilo y ciclohexanotienilo; en donde el anillo de arilo

281
262

condensado o el anillo de heteroarilo condensado está sustituido, independientemente, con cero a tres fenilos, naftilos, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, piridazinilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, tienilos, furilos, isoxazolilos, isotiazolilos, alquilo C_{1-6} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, nitrilo, alquilo C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito antes aquí en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, alquil $C_{1-4}-OC(O)$, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , R_{12} -alquilo C_{1-5} , R_{13} -alcoxi C_{1-5} , $R_{14}-C(O)$ -alquilo C_{1-5} o R_{15} -alquil $C_{1-5}(R_{16})N$; ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo o bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ o NH; ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo o bicicloheptenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ; alquil C_{1-4} -fenil- $C(O)$ -alquilo C_{1-4} , alquil $C_{1-4}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-4} -fenil- $S(O)_m$ -alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ramificado o no ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con R_{17} ; OR_{18} o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;

262
263

- amino o mono- o di-(alquil C_{1-5}) amino, opcionalmente sustituido con R_{19} ;
- $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$ o $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}(CH_2)_mC(O)N(R_{21})-$, $R_{23}R_{24}NC(O)$ -alcoxi C_{1-3} o $R_{26}C(O)(CH_2)_mN(R_{21})-$;
- 5 alqueno C_{2-6} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$;
- cadena de carbonos de alqueno C_{2-6} , ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, $S(O)_m$, y en donde dicho grupo alqueno está
- 10 opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o uno o más alquenos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino,
- 15 piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-(alquil C_{1-4}) amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- acilo C_{1-6} o aroílo;
- 20 R_6 es un:
- alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con R_{26} ;
- cada uno de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{19} , R_{25} y R_{26} es, independientemente:
- 25 nitrilo, fenilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, amino o mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;
- cada uno de R_{11} y R_{16} es, independientemente:
- hidrógeno o alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente
- 30 halogenado;
- R_{18} es, independientemente:
- hidrógeno o un alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido, de manera independiente, con oxo o R_{25} ;
- R_{20} es, independientemente:
- 35 alquilo C_{1-10} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo o piridinilo;

R_{21} es, independientemente:
hidrógeno o alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

- 5 cada uno de R_{22} , R_{23} y R_{24} es, independientemente:
hidrógeno, alquilo C_{1-6} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente interrumpido por uno o más de O, N o S, estando también dicho alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, de forma independiente, con mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo, fenilo, piridinilo, amino o
10 mono- o di-(alquil C_{1-4})amino, cada uno de los cuales está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con mono- o di-(alquil C_{1-3})amino;
o R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico o heteroarilo;
15 m es 0, 1 ó 2;
W es O o S y
sus derivados farmacéuticamente aceptables.

(26).- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en donde:

- 20 E es
-CH₂-, -NH- u -O-;
W es O;
y

- 25 G es:

- fenilo, naftilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahi-
dronaftilo, benzocicloheptanilo, benzocicloheptenilo, indani-
lo, indenilo;
30 piridinilo, piridonilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, te-
trahidroquinoílo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinoílo, pi-
ridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benz-
tiazolilo, benzooxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo,
benzpirazolilo, dihidrobenzofuranilo, dibenzofuranilo,
35 dihidrobenzotiofenilo, benzooxazolonoilo, benzo[1,4]oxazin-3-
-onilo, benzodioxolilo, benzo[1,3]dioxol-2-onilo, benzofuran-

-3-onilo, tetrahydrobenzopiraniilo, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, indolinilo, indolonilo, indolinonilo, ftalimidilo; oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tetrametileno-
5 -sulfonilo, tetrametileno-sulfoxidilo, oxazolinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, tetrahydropiridinilo, homopiperidinilo, pirrolinilo, tetrahydropirimidinilo, decahydroquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, tiomorfolino, tiazolidinilo, dihydrooxazinilo, dihydro-
10 piraniilo, oxocaniilo, heptacaniilo, tioxaniilo o ditianiilo; en donde G está opcionalmente sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 .

27.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde:

15

E es -NH-;

G es fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxazonilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzpirazolilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotiofenilo, 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, indanilo, indenilo, indolilo, indolinilo, indolonilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo o indolinonilo, en donde G está sustituido con uno o más de R_1 ,
25 R_2 o R_3 ;

Ar es:

naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydronaftilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, indenilo o indolilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_4 o R_5 ;

X es:

35

fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoli-

lo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, dihidropiridinonilo, maleimidilo, dihidromaleimidilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo; estando cada uno opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a tres
5 alquilos C_{1-4} , alcoxis C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3} -amino)carbónilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ o halógenos;

Y es:

10

un enlace o

una cadena de carbonos C_{1-4} , saturada o insaturada, en donde uno o más de los átomos de C está opcionalmente reemplazado por O, N o $S(O)_m$, y en donde Y está opcionalmente sustituido,
15 de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, nitrilo, fenilo o uno o más alquilos C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

20

fenilo, heteroarilo seleccionado de piridinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo y piranilo, heterociclo seleccionado de 2-oxa-5-
-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, tetrahidropirimidonilo,
25 pentametileno-sulfidilo, pentametileno-sulfoxidilo, pentametileno-sulfonilo, tetrametileno-sulfidilo, tetrametileno-sulfoxidilo, tetrametileno-sulfonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanonilo, 1,3-dioxanonilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo,
30 lo, piperidinilo, piperidinonilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo-sulfoxidilo, pirrolidinilo y dioxolanilo, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres nitrilos, alquilos C_{1-3} , alcoxis C_{1-3} , mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, $CONH_2$ u OH; o Z está opcionalmente sustituido con fenilo, heterociclo o
35 heteroarilo según se describen aquí antes en este párrafo, cada uno, a su vez, está opcionalmente sustituido con

halógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;
o Z es nitrilo, nitrilo-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-6} -S(O)_m,
halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-3} , acil C_{1-3} -amino, alcoxi C_{1-4} ,
amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilo o amino mono- o
5 di-sustituido con amino-alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ;

cada R_1 es, independientemente:

- alquilo C_{1-6} , ramificado o no ramificado, opcionalmente
10 parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de
C están opcionalmente reemplazados por O, N o S(O)_m y en
donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno
a tres cicloalquilos C_{3-6} , oxos, fenilos, dioxolanilos, pirro-
lidinilos, furilos, isoxazolilos o isotiazolilos; estando
15 cada uno de los antes mencionados opcionalmente sustituido
con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-3} ,
que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado,
hidroxilo, nitrilo y alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial
o totalmente halogenado;
20 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo,
biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcio-
nalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente
sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente
parcial o totalmente halogenados, nitrilo, hidroxilo-alquilo
25 C_{1-3} o fenilo; o un análogo de un grupo cicloalquilo de este
tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están
reemplazados, independientemente, por O, S, CHOH, >C=O, >C=S
o NH;
oxo;
30 cadena de carbonos de alquinilo C_{3-6} , ramificada o no ramifi-
cada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde
uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados
por O, NH o S(O)_m, y en donde dicho grupo alquinilo está
opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a
35 dos grupos oxo, hidroxilo, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahi-
dropiranilo, alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o

más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo, un mono- o di-(alquil C_{1-3}) amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

5 o

sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

R_2 es, independientemente:

10

un alquilo C_{1-5} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroílo, alcoxi

C_{1-4} ramificado o no ramificado, estando cada uno opcionalmen-
te parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxicarboni-

15 lo, alquil $C_{1-2}-S(O)_m$, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo;

alcoxi C_{1-3} , hidroxilo, nitrilo, nitro, halógeno;

o amino- $S(O)_m$ -, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo

20 C_{1-3} o aril-alquilo C_{0-3} , o amino, en donde el átomo de N está opcionalmente mono- o di-sustituido, de manera independiente, con alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{0-3} , acilo C_{1-3} , alquil $C_{1-4}-$

- $S(O)_m$ - o aril-alquil $C_{0-3}-S(O)_m$ -, cada uno de los alquilo y arilo antes mencionados en este subpárrafo está opcionalmente

25 parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-3} ;

R_3 es, independientemente:

30 fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol, pirazolilo, cada uno está opcionalmente sustituido con uno a tres fenilos, naftilos, heterociclos o heteroarilos tal como se han descrito aquí antes en este párrafo, alquilo C_{1-6} que

35 está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, ci-

- cloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, oxo, hidroxilo, nitrilo, alcoxi C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroariloxi o
- 5 heterociclicoxi, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heteroarilo o amino heterocíclico, en donde el resto heteroarilo o heterocíclico es como se ha descrito aquí antes en
- 10 este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, alquil $C_{1-5}-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , mono- o di-alquil (C_{1-3})amino, mono- o di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_7 -alquilo C_{1-5} , R_8 -alcoxi C_{1-5} , $R_9-C(O)$ -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alquil $C_{1-5}(R_{11})N$, carboxi-mono- o di-alquil
- 15 (C_{1-5})amino;
alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con R_{17} ;
 OR_{18} o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
- 20 amino o mono- o di-(alquil C_{1-5})amino, opcionalmente sustituido con R_{19} ;
 $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$, $R_{23}R_{24}NC(O)$ -alcoxi C_{1-2} o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
alqueno C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o
- 25 cadena de carbonos de alqueno C_{2-4} , ramificada o no ramificada, opcionalmente parcial o totalmente halogenada, en donde uno de los grupos metileno está opcionalmente reemplazado por O y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, pirrolidinilo, pirrolilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, fenilo, piridinilo, tetrazolilo o uno o más alquenos C_{1-4} , opcionalmente
- 30 sustituidos con uno o más átomos de halógeno;
acilo C_{1-3} ; y
 R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman opcionalmente un anillo
- 35 de imidazolilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo o piridinilo.

269
270

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27,
en donde:

G es

5 fenilo, piridinilo, piridonilo, naftilo, quinolinilo,
isoquinolinilo, pirazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazi-
nilo, benzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotio-
fenilo, benzooxazolilo, indanilo, indolilo, indolinilo,
indolonilo o indolinonilo, en donde G está opcionalmente
10 sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

Ar es naftilo;

X es

15 fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo,
piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo, estando cada uno
opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a
tres alquilos C_{1-4} , alcoxis C_{1-4} , hidroxis, nitrilos, aminos,
20 mono- o di-(alquil C_{1-3})aminos, mono- o di-(alquil C_{1-3} -amino)-
carbonilos, $NH_2C(O)$, alquil $C_{1-6}-S(O)_m$ o halógenos;

Y es:

25 un enlace o
una cadena de carbonos C_{1-4} , saturada o insaturada, en donde
uno o más de los átomos de C está opcionalmente reemplazado
por O, N o S, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de
manera independiente, con nitrilo u oxo;

30

Z es:

fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo,
imidazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotiazolilo-sulfóxido,
35 piranilo, pirrolidinilo, fenilpiperazinilo, tetrahidropirani-
lo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, 2-oxa-5-aza-biciclo-

210
291

[2.2.1]heptanilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-sulfoxidilo, piperidinilo, piperidinonilo, piperazinilo o tetrahidropirimidonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} ; o

- 5 Z es hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , acil C_{1-3} -amino, alquil C_{1-3} -sulfonilo, nitrilo-alquilo C_{1-3} o amino mono- o di-sustituido con alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ;

cada R_1 es, independientemente:

10

alquilo C_{1-5} , ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, N o S(O)_m y en donde dicho alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con oxo, 15 dioxolanilo, pirrolidinilo, furilo o fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, hidroxilo, nitrilo y alcoxi C_{1-3} , que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

20

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados, nitrilo, hidroxilo-alquilo 25 C_{1-3} o fenilo; y un análogo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, biciclopentanilo o biciclohexanilo, en donde un grupo metileno del anillo está reemplazado por O;

oxo;

30

alquinilo C_{2-4} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, y está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a dos grupos oxo, hidroxilo, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, alquilo C_{1-4} , opcio-

35

nalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, nitrilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo,

24
272

- 270 -

fenilo, piridinilo, tetrazolilo o mono- o di-(alquil C_{1-3})-amino, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

o

- 5 sililo que contiene tres grupos alquilo C_{1-2} , opcionalmente parcial o totalmente halogenados;

cada R_2 es, independientemente:

- 10 un alquilo C_{1-2} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, alcoxi C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado, bromo, cloro, flúor, metoxicarbonilo, metilsulfonilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado, o fenilsulfonilo; o R_2 es mono- o di-acil C_{1-3} amino, amino- $S(O)_m$ - o $S(O)_m$ amino, 15 en donde el átomo de N está mono- o di-sustituido con alquilo C_{1-3} o fenilo, nitrilo, nitro o amino;

cada R_3 es, independientemente:

- 20 fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol, pirazolilo, cada uno de los antes mencionados está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo C_{1-3} que están opcionalmente parcial o totalmente halogenados, halógeno, oxo, 25 hidroxilo, nitrilo y alcoxi C_{1-3} opcionalmente parcial o totalmente halogenado; alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido con R_{17} ; OR_{18} o alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ; 30 amino o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, opcionalmente sustituido con R_{19} ; $R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$, $NH_2C(O)$ - metoxi o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$; alquenilo C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o 35 alquinilo C_{2-4} sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo; acilo C_{1-3} y

R₂₃ y R₂₄, considerados juntos, forman opcionalmente morfolino.

29.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde

5 G es fenilo, piridinilo, piridonilo, 2-naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidrobenzofuranilo, indanilo, 5-indolilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, benzooxazolilo, 2,3-dihidrobenzooxazol-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, indolinilo, indolonilo o indolinonilo, en donde G está
10 opcionalmente sustituido con uno o más de R₁, R₂ o R₃;

Ar es 1-naftilo;

X es:

15 fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo o pirazinilo;

Y es:

20 un enlace o
-CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-, -O-, -S-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-, CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂ o -NH-;

25 Z es

morfolino, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, alcoxi C₁₋₃fenilpiperazinilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, N,N-dialcoxi C₁₋₃-alquil C₁₋₃-
30 -amino, acil C₁₋₃-amino, alquil C₁₋₃-sulfonilo o nitrilo-alquilo C₁₋₃;

cada R₁ es, independientemente:

35 alquilo C₁₋₅, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, en donde uno o más átomos de C están opcionalmente reempla-

273
274

zados, de manera independiente, por O o N y en donde dicho alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con oxo, dioxolano, pirrolidinilo, furilo o fenilo, opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-3} ;

- 5 ciclopropilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo y biciclopentanilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo opcionalmente parcial o totalmente halogenados, nitrilo, hidroximetilo o fenilo; ó 2-tetrahidrofuranilo sustituido con metilo; o
- 10 trimetilsililo;
hidroxi o tetrahidropiran-2-iloxi sustituido con propinilo;

R_2 es

- 15 un mono- o di-acil C_{1-3} -amino, amino- $S(O)_m$ - o $S(O)_m$ amino, en donde el átomo de N está mono- o di-sustituido con alquilo C_{1-3} o fenilo, bromo, cloro, flúor, nitrilo, ni-tro, amino, metilsulfonilo opcionalmente parcial o totalmente halogenado o fenilsulfonilo;

20

cada R_3 es, independientemente:

- fenilo, morfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2,5-pirrolidin-dionilo, imidazolilo, [1,3,4]oxadiazol o
- 25 pirazolilo, cada uno está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-2} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

- alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado u opcionalmente sustituido
- 30 con dietilamino;

- OR_{18} o alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con OR_{18} ;
- amino o mono- o di-(alquil C_{1-3})amino, opcionalmente sustituido con R_{19} ;

- $CH_3C(O)NH-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$, $NH_2C(O)$ -metoxi
- 35 o $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;
- alquenilo C_{2-4} sustituido con $R_{23}R_{24}NC(O)-$; o

214
295

alquinilo C_{2-4} sustituido con pirrolidinilo o pirrolilo;
acilo C_{1-2} ; y

R_{23} y R_{24} son H, o R_{23} y R_{24} , considerados juntos, forman
opcionalmente morfolino; y

5 R_{26} es morfolino.

30.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29,
en donde

G es

fenilo, piridinilo, 5-indolilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-
10 [1,4]oxazin-8-ilo, benzooxazolilo, 2,3-dihidrobenzooxazol-7-
-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo ó 2-naftilo, en donde
G está opcionalmente sustituido con uno o más de R_1 , R_2 o R_3 ;

X es:

15

imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo;

Y es:

20 un enlace, $CH_2(CN)CH_2-NH-CH_2$, $-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$ o $-NH-$;

Z es morfolin-4-ilo, dioxolan-2-ilo, tetrahidrofuranilo,
piridinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, metoxife-
nilpiperazinilo, hidroxilo, metilo, N,N-dimetoxietilamino,
25 acetilamino, metilsulfonilo o cianoetilo;

cada R_1 es, independientemente:

terc-butilo, sec-butilo, terc-amilo, fenilo, tetrahidropiran-
30 -2-iloxipropinilo, hidroxipropinilo, trihalometilo, 2,2-di-
etilpropionilo o ciclohexanilo;

R_2 es cloro, nitro, amino, nitrilo, metilsulfonilamino,
diacetilamino, fenilsulfonilamino, N,N-di(metilsulfonil)ami-
35 no, metilsulfonilo o trihalometilsulfonilo;

R₃ es, independientemente:

metilo, alcoxi C₁₋₃, metoximetilo, hidroxipropilo, dimetilamino, alquil C₁₋₄-amino, NH₂C(O)metoxi, acetilo, pirrolidinilo,
5 imidazolilo, pirazolilo, morfolino o morfolinocarbonilo.

(31).- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde X es piridinilo.

(32).- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el piridinilo está fijado a Ar a través de la
10 posición 3-piridinilo.

(33).- Un compuesto seleccionado de:

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-morfolin-4-il-metil)fenil]naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(2-
15 -(morfolin-4-il)etil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
20 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-fur-2-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
25 -[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(5-(morfolin-4-il-metil)piridin-2-il)naftalen-1-il]urea;
30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(3-(2-(piridin-2-il)etilamino)ciclohexenil)-naftalen-1-il]urea;
35 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-(piridin-3-il-metilaminometil)fenil)-naftalen-1-il]urea;

278
277

- 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(4-hidroxibutilamino)-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-
5 urea;
1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-
-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
10 -[4-(4-(3-hidroxipiperidin-1-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-(4-hidroximorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]-
urea;
15 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(3-(morfolin-4-il-metil)ciclohexenil)-naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-3-hidroxifenil)naftalen-
20 -1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-(N,N-di-(2-metoxietil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]-
urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
25 -[4-(4-(6-(3-cianopropoxi)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-morfolin-4-il-metil-piperidinil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-(N,N-di-(2-cianoetil)aminometil)fenil)naftalen-1-il]-
30 urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-(furan-2-il-metil)-3-hidroxifenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
35 1-[5-terc-butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(4-(3-carboxamidopiperidin-1-il-metil)fenil)naftalen-

217
278

- 1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (4- (2-metil-3-oxo-piperazin-1-il-metil) fenil) naftalen-
-1-il]urea;
5 1- [5-terc-butil-2- (2-metilpirimidin-5-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (6- (morfolin-4-il-metil) piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (6- (4-hidroxi-butiloksi) piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;
1- [3-terc-butil-1'H- [1,4']bipirazol-5-il] -3- [4- (6- (morfolin-
10 -4-il-metil) piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (6- (tetrahidrotiopiran-4-il-amino) piridin-3-il) naftalen-
-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (2-cianoetil) -2H-pirazol-3-il] -3- [4- (6-
15 - (morfolin-4-il-metil) piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (6- (2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil) piridin-3-il) naftalen-
-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (2-metoxipiridin-5-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
20 - [4- (6- (morfolin-4-il-metil) piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (2-aminopiridin-5-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (6- (morfolin-4-il-metil) piridin-3-il) naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (6- (morfolin-4-il-4-carbonil) piridin-3-il) naftalen-1-il]-
25 urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (6- (2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il-metil) piridin-3-
-il) naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
30 - [4- (4- (N- (2-cianoetil) -N- (piridin-3-il-metil) aminometil) fe-
nil) naftalen-1-il]urea;
1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (4- (N- (2-cianoetil) -N- (tetrahidrofuran-2-il-metil) amino-
metil) fenil) naftalen-1-il]urea;
35 1- [5-terc-butil-2- (6-metil-piridin-3-il) -2H-pirazol-3-il] -3-
- [4- (6- (morfolin-4-il-metil) -4-metoxipiridin-3-il) naftalen-

278
279

- 1-il]urea;
1-[5-terc-butyl-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(1-morfolin-4-il-propil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
5 1-[3-terc-butyl-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-
-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butyl-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(1-oxo-tetrahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naf-
talen-1-il]urea;
10 1-[5-terc-butyl-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-
-1-il]urea;
1-[5-terc-butyl-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(5-(tetrahidrotiopiran-4-il-amino)pirazin-2-il)naftalen-
15 -1-il]urea;
1-[5-terc-butyl-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(metilcarbonilamino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[3-terc-butyl-1'-(3-metilsulfanilpropil)-1'H-[1,4']bipira-
zol-5-il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-
20 -1-il]urea;
1-[5-terc-butyl-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-
-1-il]urea;
1-[5-terc-butyl-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
25 -[4-(6-(tetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-
il]urea;
1-[5-terc-butyl-2-(2-metiltiopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-
il]-3-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]-
urea;
30 1-[5-terc-butyl-2-(2-aminopirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-
-[4-(6-(morfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[3-terc-butyl-1'-metil-1'H-[1,4']bipirazol-5-il]-3-[4-(6-
-(morfolin-4-il-metil)fenil)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-te-
35 trahidrotiopiran-4-il-amino)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(tiomorfo-

279
280

- lin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-carbonil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-terc-butil-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il-metil)pirimidin-5-il)naftalen-1-il]-
10 urea;
1-(2-terc-butil-5-metil-piridin-4-il)-3-[4-(6-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(3-terc-butil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
15 1-(4-metil-bifenil-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(4-terc-butil-bifenil-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-isopropil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
20 1-(5-sec-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoximetil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
25 1-(5-terc-butil-2-metoksi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-[(3-metoksi-propil)-metil-amino]-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
30 1-(5-terc-butil-2-metil-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-[5-(1,1-dimetil-propil)-2-metoksi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
35 1-[5-terc-butil-2-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

- 1-[5-terc-butil-2-(2-metil-pirimidin-5-il)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida;
- 1-(3-metil-naftalen-2-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 10 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida;
- 1-[5-terc-butil-3-(2,3-dihidroxi-propil)-2-hidroxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 15 1-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-{5-terc-butil-2-metil-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)prop-1-inil]-fenil}-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 20 1-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-(2,2-dimetil-propionil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-metil-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 25 -[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 30 len-1-il]urea;
- 1-[5-terc-butil-3-(2,3-dihidroxi-propil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-(5-terc-butoxi-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 35 1-[5-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;

281
282

- 1-[5-terc-butil-3-(2-dietilamino-etil)-2-metoxi-fenil]-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-[1,3]dioxolan-2-il-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
- 5 1-(5-terc-butil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-dimetilamino-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-propoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilme-
- 10 til-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-hidroximetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]naftalen-1-il}urea;
- 15 1-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(2,4-dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terac-butil-2-metoxi-3-nitro-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
- 20 -ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-metil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
N-acetil-N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-acetamida;
- 25 1-(6-terc-butil-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-etoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 30 1-(5-terc-butil-2-isopropoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-imidazol-1-il-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-3-etilamino-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfo-
- 35 lin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-pi-

282
283

- ridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-bis(metansulfon)
amida;
- 1-[5-terc-butil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-[4-
-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 5 1-(2-metanosulfinil-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(6-morfo-
lin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[4-(6-{[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-
-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea;
- N-[1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-
10 -1-il}-piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-acetamida;
- 1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-
-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-propionamida;
- 15 1-(5-terc-butil-2-metil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-
-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-
-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)urea;
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
20 din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-isobutiramida;
- 2-(4-terc-butil-2-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-
-naftalen-1-il]-ureido}-fenoxi)-acetamida;
- 1-(5-terc-butil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-
-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 25 1-(5-terc-butil-3-ciano-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-(5-terc-butil-benzooxazol-7-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-
-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
- N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
30 din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-bencenosulfonamida;
- (5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-
-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida de ácido etanosul-
fónico;
- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-ilmetil-
35 -pirimidin-5-il)naftalen-1-il]urea;
- 1-(5-terc-butil-2-metilsulfanil-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-

283
284

- ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-piridin-3-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico ;
5 N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metil-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-pirazin-2-il)-metanosulfonamida;
1-[4-(6-{[bis-(2-ciano-etil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)urea;
10 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-tiomorfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)naftalen-1-il]urea;
15 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-tetrahidro-tiopiran-4-ilamino)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
20 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-{[(2-ciano-etil)-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metoximetil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
25 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-metil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
Amida de ácido 1-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico;
30 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(1-oxo-1,4-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
35 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;

284
285

- 283 -

- 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[(tetrahidro-fu-
ran-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-{[(2-ciano-etil)-
-piridin-3-ilmetil-amino]-metil}-piridin-3-il)-naftalen-1-
5 -il]urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-bici-
clo[2.2.1]hept-5-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(2,6-dimetil-morfo-
lin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
10 1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-(4-{6-[4-(3-metoxi-fenil)-
-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-naftalen-1-il)-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(morfolina-4-carbo-
nil)-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-
15 -pirazin-2-il)-naftalen-1-il]-urea;
1-(6-terc-butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-
-3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-
urea;
1-(3-amino-5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-[4-(6-morfolin-4-
20 -ilmetil-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-urea;
N-(5-{4-[3-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-ureido]-naftalen-1-
-il}-piridin-2-il)-acetamida;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-N-metil-acetamida;
25 N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-2,2,2-trifluoro-ace-
tamida;
1-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-3-{4-[6-(piridin-3-iloxi)-
-piridin-3-il]-naftalen-1-il}-urea;
30 Ester 3-terc-butil-fenílico de ácido [4-(6-morfolin-4-ilme-
til-piridin-3-il)-naftalen-1-il]-carbámico;
N-(5-terc-butil-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolin-4-ilmetil-piri-
din-3-il)-naftalen-1-il]-ureido}-fenil)-metanosulfonamida
y sus derivados farmacéuticamente aceptables.
35 (34).- Una composición farmacéutica que comprende una
cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo

285
286

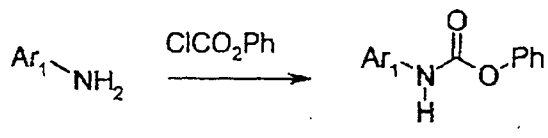
con las reivindicaciones 1, 9, 17 ó 25.

35.- Un método para tratar una enfermedad mediada por citoquinas, que comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 9, 17 ó 25.

36.- El método de acuerdo con la reivindicación 35, en el que la enfermedad mediada por citoquinas se selecciona de artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedante, lupus eritematoso sistémico, diabetes, síndrome del choque tóxico, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, dermatitis por contacto y aterosclerosis.

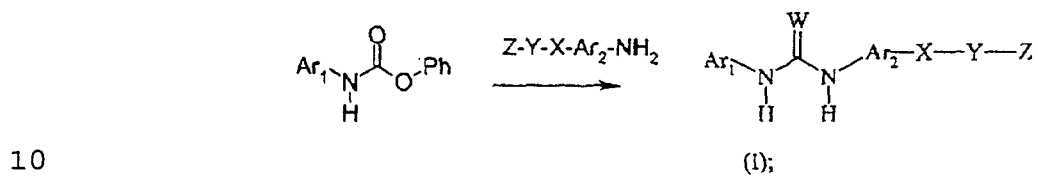
37.- Un método para tratar una enfermedad mediada por neutrófilos, seleccionada de apoplejía, infarto de miocardio, lesión térmica, síndrome del dolor respiratorio en adultos (ARDS), lesión múltiple de órganos secundaria al trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda, hemodiálisis, leucoferisis, síndromes asociados con la transfusión de granulocitos y enterocolitis necrotizante, que comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 9, 17 ó 25.

(38)- Un método de preparar un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
a) hacer reaccionar una arilamina con cloroformiato de fenilo en un disolvente halogenado adecuado con una base adecuada a 0-85°C durante aproximadamente 2 - 24 horas:

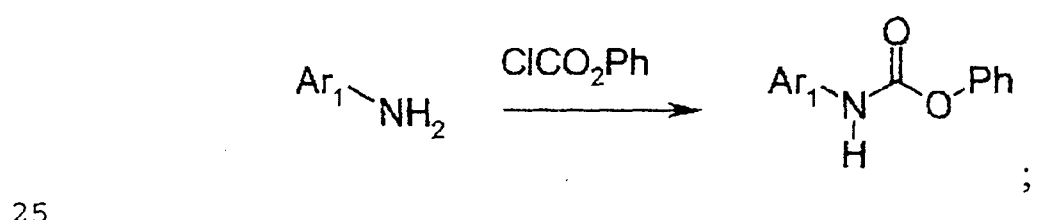


288
288

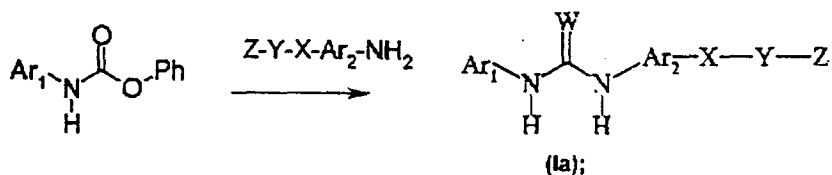
- b) aislar y, subsiguientemente hacer reaccionar el producto de la etapa a) con una arilamina mostrada más abajo en un disolvente anhidro no prótico a 0-110°C durante aproximadamente 2 - 24 horas, para producir un compuesto de la fórmula (I):



- en donde W es O, y Ar₁, Ar₂, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1.
- (39) Un método de preparar un compuesto de la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende:
- a) hacer reaccionar una arilamina con cloroformiato de fenilo en un disolvente halogenado adecuado con una base adecuada a 0-85°C durante aproximadamente 2 - 24 horas:



- b) aislar y, subsiguientemente hacer reaccionar el producto de la etapa a) con una arilamina mostrada más abajo en un disolvente anhidro no prótico a 0-110°C durante aproximadamente 2 - 24 horas, para producir un compuesto de la fórmula (Ia):



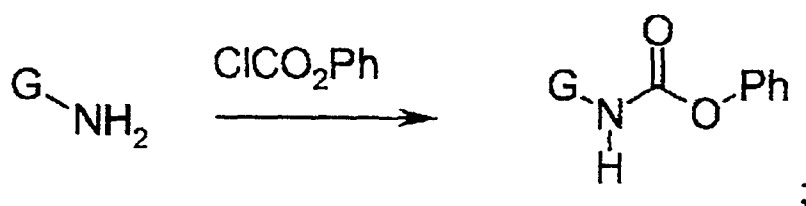
5

en donde W es O, y Ar₁, Ar₂, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 9.

40.- Un método de preparar un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende:

- a) hacer reaccionar una arilamina con cloroformiato de fenilo en un disolvente halogenado adecuado con una base adecuada a 0-85°C durante aproximadamente 2 - 24 horas:

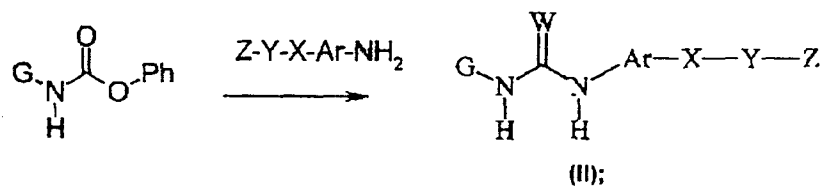
15



20

- b) aislar y, subsiguientemente hacer reaccionar el producto de la etapa a) con una arilamina mostrada más abajo en un disolvente anhidro no prótico a 0-110°C durante aproximadamente 2 - 24 horas, para producir un compuesto de la fórmula (II):

25



30

en donde W es O, y Ar₁, Ar₂, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 17.

35

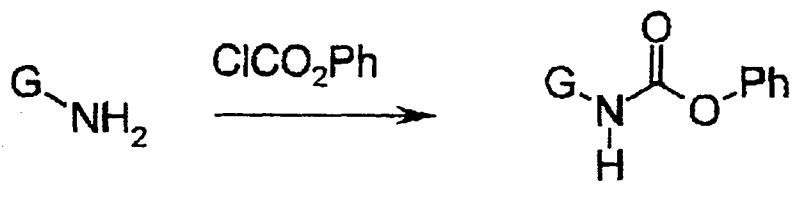
41.- Un método de preparar un compuesto de la fórmula

288
289

(III) de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende:

- a) hacer reaccionar una arilamina con cloroformiato de fenilo en un disolvente halogenado adecuado con una base adecuada a 0-85°C durante aproximadamente 2 - 24 horas:

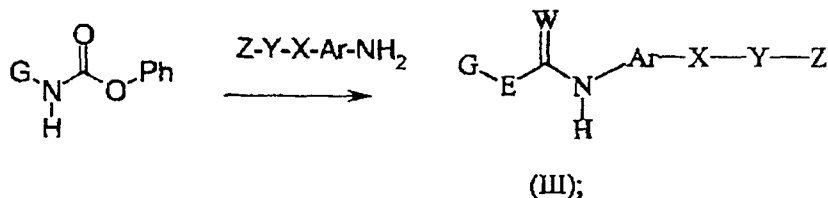
5



10

- b) aislar y, subsiguientemente hacer reaccionar el producto de la etapa a) con una arilamina mostrada más abajo en un disolvente anhidro no prótico a 0-110°C durante aproximadamente 2 - 24 horas, para producir un compuesto de la fórmula (III):

15



20

en donde E es N-H, W es O, y G, Ar, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 25.

25

30

35

288
290

- 288 -

RESUMEN

5 Se describen nuevos compuestos aromáticos que son útiles en composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o estados patológicos que implican inflamación tales como enfermedades inflamatorias crónicas. También se describen procedimientos para preparar tales compuestos.

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA N° 72-35

BOGOTÁ, S - COLOMBIA

07612

0569

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

of/ domiciliado (s) en 900 Ridgebury Road,
Ridgefield, Connecticut 06877, United

States of America,

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nios (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy 29th
day of August, 1996

in/en Ridgefield, Connecticut USA

Signature

Dr. Robert P. Raymond
Chief Patent Counsel

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Firma

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO
DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

14 FEB 2000

PAOLO MENDEZ BARRA
NOTARIO

96912
ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
DES. No. 158 MINJUSTICIA

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 29 días del mes de AGOSTO de 19 96
ante mí, Notario Público de Connecticut, EE.UU.
compareció(eron) personalmente Dr. Robert P. Raymond

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

MARY-ELLEN M. DEVLIN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 31, 2000

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 29 de Agosto de 19 96
compareció(eron) ante mí
Dr. Robert P. Raymond

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documen
to en representación de la Sociedad/compañía

denominada BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS
INC.

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

ESCRITURA DE LA SOCIEDAD, ESTATUTOS Y VARIOS
RESOLUCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA, BIL-071
de fecha 29 de noviembre de 1984.

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS,
INC.
es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes de 1 Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
900 Ridgebury Road, Ridgefield, Connecticut
06877, Estados Unidos de América

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) DR. ROBERT P. RAYMOND

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Ridgefield

Estado Connecticut, EE.UU.

Hoy 29 Agosto de 19 96

Notario Público — Notary Public

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 29 day of August 19 96
before me, a Notary Public of Connecticut, USA
personally appeared Dr. Robert P. Raymond

to me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

Mary-ellen M. Devlin
Mary-ellen M. Devlin
My Commission Expires 10/31/2000

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 29 day of August 19 96
appeared before me
Dr. Robert P. Raymond

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company

named BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS,
INC.

I Certify:

1. That I have seen the following documents:*

Corporate Charter, By-Laws and various, board
resolutions, BIL-071 dated November 29, 1984.

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS,
INC.
is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of the State of Delaware,
United States of America

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
900 Ridgebury Road, Ridgefield, Connect t
06877, United States of America

2.3. That the purpose of purposes for which the preset Power of
Attorney is granted are comprised within the corporation
purposes set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Dr. Robert P. Raymond

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Ridgefield

State Connecticut, USA

This 29th day of August 19 96

Mary-ellen M. Devlin
MARY-ELLEN M. DEVLIN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 31, 2000

* Documents must be identified with date and origin.



STATE OF CONNECTICUT
COUNTY OF FAIRFIELD

ss. RIDGEFIELD

29
292

I, Barbara Serfilippi, Clerk of the Town of Ridgefield

in said County, do hereby certify that Mary Ellen M. Devlin
by and before whom the foregoing (or annexed) acknowledgment was taken, was at the time of taking the same
a notary public (or other officer) residing (or authorized to act) in said County, and was authorized by the laws
of said State to take and certify acknowledgments in said State, and, further, that I believe that the signature to
the certificate of acknowledgment is genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the State and Town this

29th day of August 19 96.

96912
ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
RES. NO. 158 MINISTRIA

Barbara Serfilippi
Town Clerk

ADKINS FORM 223

(0404/07/T/Rev. 11-92)

STATE OF CONNECTICUT
OFFICE OF THE SECRETARY OF THE STATE

I, MILES S. RAPOPORT, Secretary of the State of Connecticut,
and keeper of the seal thereof,

DO HEREBY CERTIFY: that BARBARA SERFILIPPI was duly elected or
appointed to the office of TOWN CLERK for the town of RIDGEFIELD in
the County of FAIRFIELD in said State, for the term of JANUARY 1,
1996 to JANUARY 5, 1998;

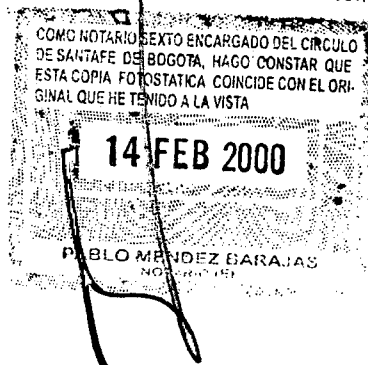
and that to his/her acts and
attestations as such, full faith and
credit are and ought to be given in and
out of Court.

In Testimony Whereof, I have hereunto
set my hand and affixed the Great Seal
of the State of Connecticut, at
Hartford, on August 30, 1996.



Miles S. Rapoport
Secretary of the State

96912
ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
RES. NO. 158 MINISTRIA



CONSULADO DE COLOMBIA

535 Boylston Street 11th Floor Boston, MA 02116 Tel: (617)536-6222 Fax: (617)536-9372

No 1156

El suscrito Cónsul de Colombia en Boston, MA, Estados Unidos vistos los documentos presentados

CERTIFICA:

Que el señor(a) **MILES S RAPOPORT**, quien autenticó la firma de **BARBARA SERFILIPPI**, secretario de la ciudad de Ridgefield, Connecticut, en el documento adjunto ejercía en la fecha allí indicada las funciones de **SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE CONNECTICUT, USA** y su firma y sello son los que acostumbra a usar en sus actos oficiales. Que la compañía **BOEHRINGER INGELHEIM FARMACEUTICALS INC.**, con domicilio principal en la ciudad de **RIDGEFIELD, CONNECTICUT**, es sociedad constituida bajo las leyes del estado de **DELAWARE**, Estados Unidos y tienen y ejerce su objeto social conforme a las leyes de ese país. Que el señor **ROBERT P RAYMOND** en su calidad de **CONSEJERO JEFE DE PATENTES** de dicha compañía esta debidamente autorizado para otorgar este poder a nombre de estas compañías y, para los fines y propositos allí expresados.

La presente certificación se expide en cumplimiento del artículo 480 del Código de Comercio.

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

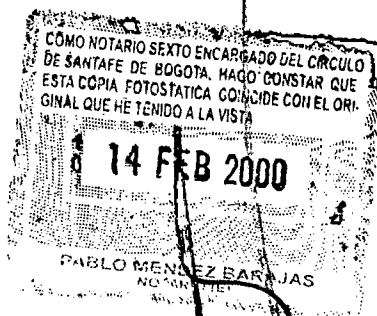
Esta certificación se expide en Boston a los 13 días del mes de Septiembre de 1996

Pagado Impuesto de Timbre US\$56.00


LUIS FERNANDO LEMAITRE
VICECONSUL



96912
ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
SES. NO. 128 MINISTRIA



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

COYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESCRIBIENDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 SET 24 A 11:46

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

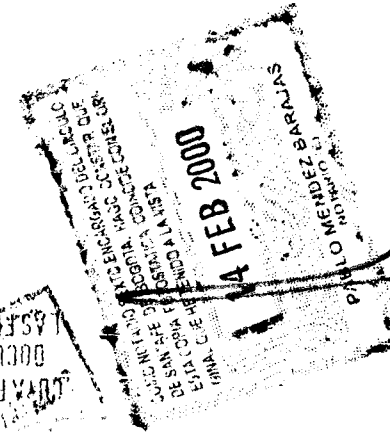
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

1996 SET 25 A 11:45

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

262519



297
294

CERTIFICACION NOTARIAL Y AUTENTICACION CONSULAR

1. Es necesaria la legalización con certificado notarial. El Notario Público debe certificar:

- 1.1. Que la compañía está legalmente constituida y actualmente existente.
- 1.2. Su domicilio.
- 1.3. Que el propósito del poder está incluido en el objeto social de la compañía.
- 1.4. Que el poderdante está autorizado para dar el poder en nombre de la compañía.

2. Los documentos que hay que mostrarle al Notario Público para probar los puntos anteriores, deben estar expresados en el Certificado Notarial con fecha y origen:

- 2.1. Respecto a los puntos 1.1, 1.2 y 1.3 sugerimos referirse a los artículos de constitución con fecha y lugar de otorgamiento; y
- 2.2. Para el punto 1.4 sugerimos mencionar la resolución de la Junta Directiva o los estatutos, según los cuales la persona que otorga el poder está autorizada para ello.

3. Enseguida el Señor Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

NOTARIAL CERTIFICATION AND CONSULAR AUTENTIFICATION

1. Notarial legalization is necessary. The Notary Public must certify:

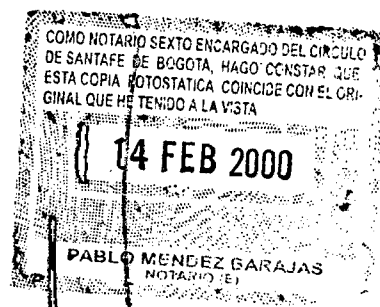
- 1.1. That the company is legally constituted and presently existent.
- 1.2. Its place of business.
- 1.3. That the purpose of the Power-of-Attorney is included in the activities of the company.
- 1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Attorney in the name of the company he represents.

2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:

- 2.1. In connection with points 1.1., 1.2. and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.
- 2.2. For point 1.4 we suggest to mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Attorney has been authorized to give it.

3. Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según el artículo 259 del C. de P.C. el Señor Cónsul debe autenticar la última precedente autenticación.



294
295

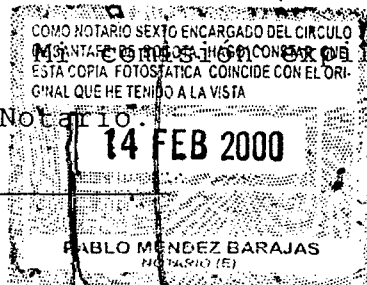
TRADUCCION OFICIAL No.96912 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta Traducción ha sido preparada por Ana María Salvetti, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia colombiano mediante Resolución No.158 de 1991.

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un poder escrito en inglés y español, otorgado por la sociedad **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.**, a favor de Germán CAVELIER, Gonzalo PERDOMO, Emilio FERRERO, y Luz Clemencia de PAEZ.)

Dado y firmado el 29 de agosto de 1996 en Ridgefield, Connecticut EE.UU. (Firmado), ilegible, Robert P. Raymond, Principal Asesor de Patentes. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

(en inglés y español): CERTIFICACION NOTARIAL (INDIVIDUO) referente a la firma que antecede. (Firmado), Marry-Ellen M. Devlin, Notario Público. Mi comisión expira el 31 de octubre del 2000. Sello seco del Notario.

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD) referente a la existencia y representación de la sociedad mencionada. (Firmado), Mary-Ellen M. Devlin, Notario Público. Mi comisión expira el 31 de octubre del 2000. Sello seco del Notario.



ESTADO DE CONNECTICUT

CONDADO DE FAIRFIELD, ss. RIDGEFIELD

Yo, Barbara Serfilippi, Escribano de la Población de

295
296

Ridgefield, en dicho Condado, por medio del presente certificado que Mary Ellen M. Devlin, por y ante quien el anterior reconocimiento (o adjunto) fue tomado, era al momento de tomarlo, un Notario Público (u otro funcionario) domiciliado (o autorizado para actuar) en dicho Condado, y que estaba autorizado por las leyes de dicho Estado para tomar y certificar reconocimientos en dicho Estado, y además, que creo que la firma que aparece en el certificado de reconocimiento es auténtica.

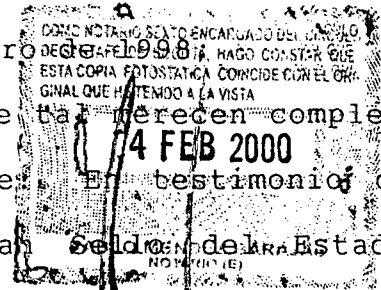
En Testimonio de lo Cual, he firmado y estampado del sello del Esado y Población hoy, 29 de agosto de 1996. (Firmado), Barbara Serfilippi, Escribano.

(0404/07/T/Rev.11-92)

ESTADO DE CONNECTICUT

OFICINA DEL SECRETARIO DEL ESTADO

Yo, Miles S. Rapoport, Secretario del Estado de Connecticut, y guardián de su Sello, POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO que BARBARA SERFILIPPI fue debidamente elegida o nombrada para el cargo de ESCRIBANO DEL CONDADO para la población de RIDGEFIELD en el Condado de FAIRFIELD en dicho Estado, para el período que va del 1o. de enero de 1996 al 5 de enero de 1998, y que sus actos oficiales en calidad de tal, merecen completa fe y crédito dentro y fuera de la Corte. En testimonio de lo cual, he firmado y estampado el Gran Sello del Estado de Connecticut, en Hartford, el 30 de agosto de 1996. (Firma facsimilar), Miles S. Rapoport, Secretario del Estado. Adherido se encuentra sello de oblea del Estado de Connecticut. Sello seco del Consulado de Colombia en Boston,



299/16
297

EE.UU.

(en español): **Certificación No.1156** del 13 de septiembre de 1996, de la firma que antecede por el Consulado de Colombia en Boston. Pagados impuesto de timbre y derechos de fondo rotatorio. (Firmado), Luis Fernando Lemaitre, Cónsul. Sello consular en tinta. **Certificación No.213241** del 24 de septiembre de 1996 de la firma que antecede por el Ministerio de Relaciones Exteriores. (Firmado), Jefe Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santa fe de Bogotá, 30 de septiembre de 1996.

COLO-7612-801-005-5

ams/59-60

Amy Maria Salvestri
AMY MARIA SALVESTRI
TRADUCCIONES Y SERVICIOS
LINGÜÍSTICOS
CALLE 100, BOGOTÁ

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Alva Maria
263981
Salvestri
COPIA FIEL DE LA
DOCUMENTO DESEMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

Amy Maria Salvestri
C.C.

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELCA)
EN ESTA NOTARIA.

30 SET. 1996
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NOTARIA SEXTO
ENCARGADO
PABLO MENDOZA BARAJAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1996 SET 30 12:00
DET. DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCO
DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL OR
GINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 FEB 2000
PABLO MENDOZA BARAJAS
NOTARIO (C)

CAVELIER

ABOGADOS

TELEFAX: (57) (1) 2358850
CABLES CAVELEYES
TELEX: 45479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 43, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO: (57) (1) 2120100

298 297

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

Poder conferido el: 29-08-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

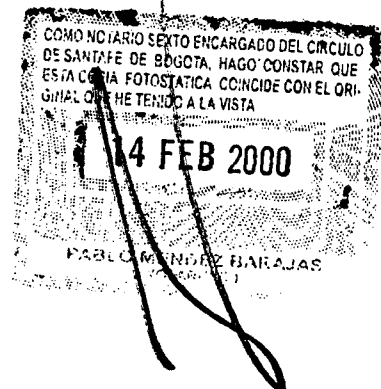

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

Nota
 los folios
 299 a 306 tarjeta archivo temático
 298 tarjeta archivo propietarios
 fueron retirados para archivar.
 CRB Junio 19, 2000.

NOTARIA SANTA DE BOGOTÁ
 REGISTRO DE BIENES Y REPRESENTACION PROFESIONAL
 Santa de Bogotá D. C.
 Año MDCMLXXI
 NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
 Compareció (en su persona) _____

06 SET 1993

[Signature]
[Signature]

quien(as) exhibió (en su poder) _____
 278019

y la(s) libreta(s) _____
 2677924
 77802 7737924

donde se constata que _____
 aparece en el _____
 En consecuencia _____

[Signature]

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CÍRCULO
 SANTA DE BOGOTÁ, MUJO CONSTAR QUE
 LA COPIA FOTOSTÁTICA CONFORME CON EL ORIGINAL
 HA SIDO REVISADA A LA VISTA
 14 FEB 2000
 PAUL J. MENDEZ LARAJAS

[Signature]



299 307

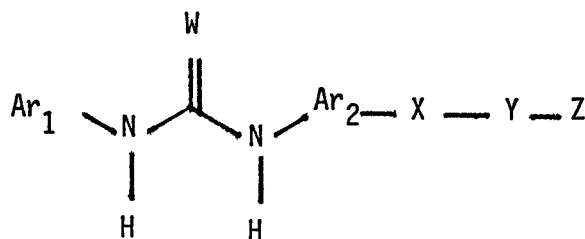
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) No.SOLICITUD: (22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (30) PRIORIDAD: (31) No.DE SOLICITUD: (32) FECHA DE PRESENTACIÓN: (33) PAÍS:	(51) INT.CL.: C07D 259/000 (71) SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC. (72) INVENTOR(ES): 1- Rajashekhar BETAGERI 2- Steffen BREITFELDER 3- Pier Francesco CIRILLO 4- Thomas GILMORE (74) APODERADO: EMILIO FERRERO	SI 60/124.148 60/165.867 12-II-1999 16-XI-1999 US.	
(54) TÍTULO: COMPUESTOS UTILES COMO ANTIINFLAMATORIOS			

(57) RESUMEN:

(*) 5- Eugene Richard HICKEY 6- Thomas Jr. IRRANE, 7- Monica Helen MORIAK, 8- Neil MOSS, 9- Usha PATEL, 10- John Robert PROUDFOOT, 11- John Robinson REGAN, 12- Rajiv SHARMA, 13- Sanxing SUN, 14- Alan David SWINAME, 15- Hidenori TAKAHASHI.

REIVINDICACION:

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en donde:

Ar₁ se selecciona del grupo que consiste en:

pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano y tiofeno;
 en donde Ar₁, puede estar sustituido con uno o más de R₁, R₂, o R₃;

Ar₂ es:

fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, estando cada uno opcionalmente sustituido con cero a tres grupos R₂;

X es:

un cicloalquilo o cicloalquenilo C₅₋₈ opcionalmente sustituido con 0-2 grupos oxo ó 0 -3 cadenas de alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, alcoxi C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-amino; fenilo, furano, tiofeno, pirrol, imidazolilo, piridina, pirimidina, piridinona, dihidropiridinona, maleimida, dihidromaleimida, piperidina, piperazina o pirazina, estando cada uno opcionalmente sustituido, independientemente, con 0 - 3 alquilos C₁₋₄ ramificados o no ramificados, alcoxis C₁₋₄, hidroxis, nitrilos, mono- o di-(alquil C₁₋₆-S(O)_m o halógenos;

Y es:

Un enlace o una cadena de carbono saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, opcionalmente halogenada parcial o totalmente, en donde uno o más grupos metileno están opcionalmente reemplazados por O, NH, S(O), S(O)₂ o S, y en donde Y está opcionalmente sustituido, de manera independientemente, con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₋₄ ramificados o no ramificados que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

Z es:

fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, imidazol, furano, tiofeno, pirano, que están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos que consisten en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, mono- o di-(alquil C₁₋₃) amino, alquil C₁₋₆-S(O)_m, COOH y fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos que consisten en halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

Tetrahidropirano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, sulfóxido, piperidina, piperidinona, piperazina, tetrahydro- pirimidona, ciclohexanona, ciclohexanol, sulfuro de pentametileno, pentametileno-sulfóxido, pentametileno-sulfona, sulfuro de tetrametileno, tetrametileno-sulfóxido, tetrametileno-sulfona, que están opcionalmente sustituidos con uno o tres grupos que consisten en nitrilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, mono- o di-(alquil C₁₋₃) amino-alquilo C₁₋₃, fenilamino-alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, amina secundariamente o terciaria, en donde el nitrógeno del amino está unido covalentemente a grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₅-alquilo, piridinil-alquilo C₁₋₃, imidazolil-alquilo C₁₋₃, tetrahydrofuranil-alquilo C₁₋₃, fenilamino, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C₁₋₆, hidroxilo o mono- o di-(alquil C₁₋₃)aminos, alquil C₁₋₆-S(O)_m y fenil-S(O)_m, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos halógenos, alcoxis C₁₋₆, hidroxilo o mono- o di-(alquil C₁₋₃)aminos; .

R₁ Es:

alquilo C₃₋₁₀ ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; estando cada uno de tales fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, y estando sustituido con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₅₋₈, hidroxilo, nitrilo, alquilo C₁₋₃ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, NH₂C(O) y dialquil (C₁₋₃) aminocarbonilo; cicloalquilo C₃₋₇ seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, estando cada uno opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁₋₃, o un análogo de un grupo cicloalquilo de este tipo, en donde uno a tres grupos metileno del anillo están reemplazados por grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, CHOH, >C=O, >C=S y NH;

alquenilo C₃₋₁₀ ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁₋₅ ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo o heterocíclicos, seleccionándose independientemente cada uno de tales grupos heterocíclicos del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y estando cada uno de tales grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos sustituidos con 0 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo bicicloheptanilo, hidroxilo, nitrilo, alcoxi C₁₋₃ que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, NH₂C(O) y mono- o di-alquil(C₁₋₃) aminocarbonilo;

309
301

un cicloalquenilo C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptanilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

nitrilo; o

alcoxi C_{1-6} -carbonilo ramificado o no ramificado, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo ramificado o no ramificado, alquil C_{1-6} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} ramificado o no ramificado;

R_2 es:

un alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, acetilo, aroilo, alcoxi C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo o fenilsulfonilo;

R_3 es:

un grupo fenilo naftilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo tetrahydrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinollinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoruranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, ebnzpirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pteridinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo, en donde el grupo fenilo, naftilo o heterocíclico de este tipo está sustituido con uno a cinco grupos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo, heterociclo seleccionado del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, fenil-alquilo C_{1-5} , naftil-alquilo C_{1-5} , halógeno, hidroxilo, nitrilo, alquilo C_{1-3} que puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heterociclo, en donde el resto heterocíclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3})amino, fenilamino, naftilamino, heterociclamino, en donde el resto heterociclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-alquil (C_{1-3})aminocarbonilo, alquil (C_{1-5}) $C(O)$ -alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3})amino-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-alquil (C_{1-3})amino- $S(O)_2$, R_4 -alquilo C_{1-5} , R_5 -alcoxi, R_6 - $C(O)$ -alquilo C_{1-5} y R_7 -alquil $C_{1-5}(R_8)N$, carboxi-mono- o di-alquil (C_{1-5})amino;

un anillo condensado seleccionado del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo o un heterociclico condensado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno; en donde el anillo de anillo condensado o el anillo de heterociclico condensado está sustituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heterociclico, seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que está opcionalmente total o parcialmente halogenado, halógeno, nitrilo, alcoxi C_{1-3} que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado, fenilo, naftilo, heterociclico, en donde el resto heterociclico se selecciona del grupo descrito antes aquí en este párrafo, nitro, amino, mono- o di-alquil (C_{1-3}) amino, fenilamino, naftilamino, heterociclamino, en donde el resto heterociclico se selecciona del grupo descrito aquí anteriormente en este párrafo, $NH_2C(O)$, un mono- o di-alquil (C_{1-3})aminocarbonilo, alquil (C_{1-4} - $OC(O)$), alquil C_{1-5} - $C(O)$ -alquil C_{1-4} ramificado o no ramificado, un amino-alquilo C_{1-5} , mono- o di-alquil (C_{1-3})aminoalquilo C_{1-5} , R_9 -alquilo C_{1-5} , R_{10} -alcoxi C_{1-5} , R_{11} - $C(O)$ -alquilo C_{1-5} y R_{12} -alquil $C_{1-5}(R_{13})N$;

cicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclopentilo, biciclohexilo y biciclopentilo, en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o totalmente halogenado y está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

cicloalquenilo C_{5-7} seleccionado del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en donde el grupo cicloalquenilo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

~~210~~
302

acetilo, aroílo, alcóxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo; o alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

o R_1 y R_2 , considerados juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de fenilo o piridinilo condensado;

cada uno de R_8 y R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

hidrógeno y alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado;

cada uno de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

m es 0, 1 ó 2;

W es O o S y

sus derivados farmacéuticamente aceptables.

NOTA: FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACION DE LA SOLICITUD.

303 311

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00016936 00000000 Folios: 311
 Fecha (AMD): 2000-03-08 17:02:51
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ACT : 000170001 2

RENTA OFICIAL DE CAJA : 00 - 6,827
 : ENERO 20 DE 2000

CONSOLIDACION

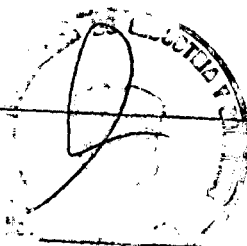
PRESTANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA POC	V. PAGO
ALVAR ABOGADOS	CONDICIONACION	BANCO POPULAR	001 00024 9	700473	20/01/2000	23,403,500.00

CONCEPTO

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1. 50005 01-01 SOLICITUDES	
4. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN.	608,000.00
TOTAL :	608,000.00

CONCEPTOS COMO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RENTA DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº.

616 01112-501-010 4

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21
 Fax: 281 31 25
 Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

304
352

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00016936 00000000
Fecha (AMD): 2008-03-08 17:02:51
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones [3]H.
- Resumen [2]89
- Comprobante de Pago [3]H

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-016936

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la De 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

430
2000-03-09

- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI [x] NO [] EXTEMPORANEAMENTE []** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI [] NO [x] NO APLICABLE []** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI [] NO [x] NO APLICABLE []** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI [] NO [x] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

OTRAS OBSERVACIONES: Debe presentar comprobante de pago por concepto de excedente de palabras, a partir de la 150, en el extracto para publicación (artículo primero de la Resolución 02 del 2000).

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI [] NO [x] Se ajusta a los aspectos FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI [] NO [x] Se recomienda PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 9 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

316
307

5. Dentro de la descripción debe aclararse cuáles son los compuestos que han demostrado ser activos y cuáles son las ventajas que tienen sobre compuestos conocidos.
6. Debe adjuntarse el extracto para publicación con el resumen de lo más característico de los compuestos inventados.
7. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.
8. Adjuntar también la tarjeta del archivo temático con el debido resumen.
9. Y adjuntar la tarjeta del archivo de propietarios debidamente diligenciada.

372
2000-06-19

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Junio 19, 2000
--	------------------------------------	--

EXPEDIENTE 00-016936

AUTO 0664

308

430

2000-07-27

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Emilio Ferrero, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiértese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 25 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 27 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA